

Golimumab (Simponi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Analiza kliniczna

Warszawa, 2017

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
Słowa kluczowe	11
1 Cel raportu	12
2 Analiza problemu decyzyjnego	13
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	14
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	14
3 Metody	17
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	17
3.1.1 Kryteria włączenia	17
3.1.2 Kryteria wykluczenia	18
3.2 Źródła danych	18
3.3 Strategia wyszukiwania badań	19
3.4 Selekcja informacji	23
3.5 Ocena wiarygodności badań	23
3.6 Strategia ekstrakcji danych	24
3.7 Analiza statystyczna	25
4 Wyniki przeglądu systematycznego	26
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	26
4.1.1 Palazzi 2016	26
4.1.2 Sepriano 2017	27
4.1.3 AWM5G 2016	28
4.1.4 Ocena jakości badań wtórnych	29
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	31
4.2.1 Metody badań randomizowanych	34
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	37
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	39
4.2.4 Charakterystyka populacji	40
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	44
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań	45
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	49
5 Analiza skuteczności klinicznej	50
5.1 Golimumab vs placebo	51
5.1.1 ASAS20	53
5.1.2 ASAS40	53

5.1.3	ASAS PR	54
5.1.4	BASDAI 50	55
5.1.5	Ocena aktywności choroby - ASDAS	56
5.1.6	Ocena aktywności choroby - BASDAI	56
5.1.7	Ocena sprawności fizycznej - BASFI	57
5.1.8	Ocena ruchomości - BAS/W	57
5.1.9	Ocena objawów zapalenia - SPARCC	58
5.1.10	Stężenie białka C-reaktywnego	58
5.1.11	Ocena zapalenia przyczepów ścięgnowych - MASES	59
5.1.12	Ocena bólu pleców	59
5.1.13	Ocena jakości życia	60
5.2	Golimumab vs certolizumab	61
5.2.1	ASAS20	63
5.2.2	ASAS40	64
5.2.3	ASAS PR	64
5.2.4	BASDAI 50	65
5.2.5	Ocena aktywności choroby - ASDAS	66
5.2.6	Ocena aktywności choroby - BASDAI	67
5.2.7	Ocena sprawności fizycznej - BASFI	68
5.2.8	Ocena ruchomości - BAS/W	69
5.2.9	Ocena objawów zapalenia - SPARCC	70
6	Analiza bezpieczeństwa	72
6.1	Golimumab vs placebo	72
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	74
6.1.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	74
6.1.3	Poważne zdarzenia niepożądane	75
6.1.4	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	76
6.1.5	Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	77
6.1.6	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	77
6.1.7	Zgon płodu u partnerki	78
6.1.8	Kamica żółciowa	79
6.1.9	Ból pleców	79
6.1.10	Poważne infekcje	80
6.1.11	Aktywna gruźlica	80
6.1.12	Nowotwory	80
6.1.13	Poważna nadwrażliwość systemowa	80
6.1.14	Zgon	80
6.2	Golimumab vs certolizumab	81

7	Analiza efektywności praktycznej	82
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	83
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 83	
8.2	Europejska Agencja Leków	83
8.3	Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki	84
9	Ograniczenia	87
10	Dyskusja	89
11	Wyniki końcowe	93
12	Wnioski	97
13	Aneks	98
13.1	Wyniki wyszukiwania badań - porównanie pośrednie	98
13.2	Arkusze oceny badania wg Jadad	99
13.3	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane	100
13.4	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR	102
13.5	Metoda Buchera	104
13.6	Spis badań włączonych	105
13.7	Spis badań wykluczonych	107
13.8	Skale i kwestionariusze stosowane w badaniach.....	109
13.9	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych	113
13.10	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	118
	Spis rysunków	120
	Spis tabel	123
	Bibliografia	127

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
ASQoL	<i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>
axSpA	spondyloartropatia osiowa (ang. <i>axial spondyloarthritis</i>)
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
CER	<i>certolizumab</i>
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GOL	golimumab
MASES	<i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
N_i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N_k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
nr-axSpA	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych (ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PLA	placebo
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SPARCC	<i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania golimumabu (Simponi®) w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, po niepowodzeniu co najmniej 2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w porównaniu ze stosowaniem certolizumabu pegol oraz placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa).

Metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu oceniano na podstawie randomizowanych badań klinicznych. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących golimumab z certolizumabem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Mając na uwadze ograniczenia populacji względem wskazania rejestracyjnego i możliwy brak dedykowanych badań klinicznych, w ramach pierwotnych kryteriów włączenia do analizy nie uwzględniono kryteriów takich jak wcześniej stosowane leczenie.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 17 sierpnia 2017 r. nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej (dorostych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych po niepowodzeniu co najmniej 2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych), a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia.

Zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące golimumab z placebo (badanie GO-AHEAD, 1 publikacja). Do badania włączono chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie lub nietolerancją co najmniej 1 niesteroidowego leku przeciwzapalnego lub nietolerancją maksymalnej dawki niesteroidowego leku przeciwzapalnego przez 30 dni. Okres obserwacji chorych w badaniu wynosił 16 tygodni.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących golimumab z certolizumabem. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, zakwalifikowano 2 badania (8 publikacji), w tym:

- 1 badanie porównujące stosowanie golimumabu z placebo (GO-AHEAD);
- 1 badanie porównujące stosowanie certolizumabu z placebo (RAPID-axSpA).

W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najbardziej zbliżonych okresów obserwacji, a więc 16 tygodni w badaniu GO-AHEAD oraz 12 tygodni w badaniu RAPID-axSpA.

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z certolizumabem, na podstawie badań GO-AHEAD (golimumab vs placebo) i RAPID-axSpA (certolizumab vs placebo) wykazała:

- **w analizie skuteczności:**

- o wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS20 (GOL vs CER 200 mg: OR=1,74 [95%CI: 0,63; 4,77], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,11; 0,35], p=ns; GOL vs CER 400 mg: OR=1,46 [95%CI: 0,54; 3,97], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,15; 0,31], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=1,59 [95%CI: 0,64; 3,97], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,11; 0,31], p=ns);
- o porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40 (GOL vs CER 200 mg: OR=0,91 [95%CI: 0,29; 2,83], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,20; 0,24], p=ns; GOL vs CER 400 mg: OR=0,94 [95%CI: 0,31; 2,87], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,18; 0,24], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=0,92 [95%CI: 0,32; 2,65], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,16; 0,22], p=ns);
- o na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie odsetka chorych z remisją częściową według kryteriów ASAS (GOL vs CER 200 mg: OR=0,36 [95%CI: 0,08; 1,61], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,26; 0,12], p=ns; GOL vs CER 400 mg: OR=0,34 [95%CI: 0,08; 1,49], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,27; 0,11], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=0,35 [95%CI: 0,09; 1,44], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,24; 0,08], p=ns);
- o porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią BASDAI 50 (GOL vs CER 200 mg: OR=0,63 [95%CI: 0,21; 1,94], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,28; 0,18], p=ns; GOL vs CER 400 mg: OR=0,71 [95%CI: 0,24; 2,15], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,24; 0,20], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=0,67 [95%CI: 0,24; 1,90], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,23; 0,17], p=ns);
- o porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie wyniku końcowego oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS (GOL vs CER 200 mg: MD=0,37 pkt [95%CI: -0,18; 0,92], p=ns; GOL vs CER 400 mg: MD=0,27 pkt [95%CI: -0,27; 0,81], p=ns; GOL vs CER łącznie: MD=0,27 pkt [95%CI: -0,18; 0,72], p=ns);
- o na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie wyniku końcowego oceny aktywności choroby w skali BASDAI (GOL vs CER 200 mg: MD=-0,15 pkt [95%CI: -1,34; 1,04], p=ns; GOL vs CER 400 mg: MD=-0,15 pkt [95%CI: -1,35; 1,05], p=ns; GOL vs CER łącznie: MD=-0,15 pkt [95%CI: -1,15; 0,85], p=ns);
- o wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie wyniku końcowego oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (GOL vs CER 200 mg: MD=0,63 pkt [95%CI: -0,64; 1,90], p=ns; GOL vs CER 400 mg: MD=0,33 pkt [95%CI: -0,92; 1,58], p=ns; GOL vs CER łącznie: MD=0,43 pkt [95%CI: -0,61; 1,47], p=ns);
- o wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie wyniku końcowego oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI (GOL vs CER 200 mg: MD=0,21 pkt [95%CI: -0,46; 0,88], p=ns; GOL vs CER 400 mg: MD=-0,09 pkt [95%CI: -0,79; 0,61], p=ns; GOL vs CER łącznie: MD=0,01 pkt [95%CI: -0,54; 0,56], p=ns);

- o porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie wyniku końcowego oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC (GOL vs CER łącznie: MD=3,39 pkt [95%CI: -4,68; 11,46], p=ns);

- **w analizie bezpieczeństwa:**

- o w badaniu RAPID-axSpA dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują populację pacjentów z ZZSK oraz chorych z nr-axSpA. Ze względu na brak opublikowanych osobnych danych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA, w analizie nie przeprowadzono pośredniego porównania golimumabu z certolizumabem.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z placebo, na podstawie badania GO-AHEAD wykazała:

- **w analizie skuteczności:**

- o w grupie golimumabu obserwowano istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo odsetek chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS20 (OR=3,70 [95%CI: 2,04; 6,70], p<0,0001; RD=0,31 [95%CI: 0,18; 0,44], p<0,00001; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 6]);
- o odsetek chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40 był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu niż w grupie placebo (OR=4,38 [95%CI: 2,37; 8,11], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,21; 0,47], p<0,00001; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5]);
- o stosowanie golimumabu związane było z istotnie uzyskaniem statystycznie większego odsetka chorych z częściową odpowiedzią ASAS (ASAS PR; OR=2,24 [95%CI: 1,16; 4,35], p=0,02; RD=0,15 [95%CI: 0,03; 0,27], p=0,01; NNT_{16 tyg.}=7 [95%CI: 4; 34]);
- o w grupie golimumabu obserwowano istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo odsetek chorych z odpowiedzią według kryteriów BASDAI 50 (OR=3,33 [95%CI: 1,85; 5,99], p<0,0001; RD=0,29 [95%CI: 0,15; 0,42], p<0,0001; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 7]);
- o wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie wyniku końcowego oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS w porównaniu do placebo (MD=-0,93 pkt [95%CI: -1,26; -0,60], p<0,00001);
- o w grupie golimumabu wynik końcowy oceny aktywności choroby w skali BASDAI był istotnie statystycznie lepszy niż w grupie placebo (MD=-1,75 pkt [95%CI: -2,50; -1,00], p<0,00001);
- o wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie wyniku końcowego oceny sprawności fizycznej według kryteriów BASFI w porównaniu do placebo (MD=-1,37 pkt [95%CI: -2,13; -0,61], p=0,0004);
- o w grupie golimumabu wynik końcowy oceny ruchomości w skali BASMI był istotnie statystycznie lepszy niż w grupie placebo (MD=-0,49 pkt [95%CI: -0,85; -0,13], p=0,008);
- o wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie wyniku końcowego oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC w porównaniu do placebo (MD=-7,11 pkt [95%CI: -10,70; -3,52], p=0,0001);
- o w grupie golimumabu obserwowano istotnie statystycznie mniejsze końcowe stężenie białka C-reaktywnego niż w grupie placebo (MD=-0,63 mg/dl [95%CI: -1,01; -0,25], p=0,001);
- o końcowa ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych w skali MASES była lepsza w grupie golimumabu niż w grupie placebo, jednak wynik porównania nie osiągnął istotności statystycznej (MD=-0,80 pkt [95%CI: -1,67; 0,07], p=0,07);

- o wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie wyniku końcowego oceny bólu pleców w skali VAS w porównaniu do placebo (MD=-1,97 pkt [95%CI: -2,82; -1,12], $p<0,00001$);
- o stosowanie golimumabu związane było z istotnie statystycznie lepszą końcową oceną jakości życia niż stosowanie placebo (SF-36 funkcjonowanie fizyczne: MD=5,10 pkt [95%CI: 2,25; 7,95], $p=0,0005$; SF-36 funkcjonowanie psychiczne: MD=3,98 pkt [95%CI: 0,69; 7,27], $p=0,02$; EQ-5D: MD=0,14 pkt [95%CI: 0,06; 0,22], $p=0,001$; ASQoL: MD=-3,00 pkt [95%CI: -4,44; -1,56], $p<0,0001$);
- **w analizie bezpieczeństwa:**
 - o częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach golimumabu i placebo (OR=0,79 [95%CI: 0,45; 1,39], $p=ns$; RD=0,88 [95%CI: 0,64; 1,20], $p=ns$; NNH_{16 tyg.}=na);
 - o stosowanie golimumabu i placebo było związane ze zbliżonymi częstościami występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=0,76 [95%CI: 0,35; 1,65], $p=ns$; RD=-0,04 [95%CI: -0,14; 0,06], $p=ns$; NNH_{16 tyg.}=na);
 - o poważne zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżonymi częstościami w grupach golimumabu i placebo (OR=0,51 [95%CI: 0,05; 5,72], $p=ns$; -0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], $p=ns$; NNH_{16 tyg.}=na);
 - o częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia była porównywalna w grupach golimumabu i placebo (OR=2,08 [95%CI: 0,19; 23,37], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], $p=ns$; NNH_{16 tyg.}=na);
 - o stosowanie golimumabu i placebo było związane ze zbliżonymi częstościami występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (OR=1,80 [95%CI: 0,63; 5,16], $p=ns$; RD=0,04 [95%CI: -0,03; 0,12], $p=ns$; NNH_{16 tyg.}=na);
 - o częstość występowania zgonu płodu u partnerki była porównywalna w grupach golimumabu i placebo (OR=3,12 [95%CI: 0,13; 77,63], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], $p=ns$; NNH_{16 tyg.}=na);
 - o kamica żółciowa występowała ze zbliżonymi częstościami w grupach golimumabu i placebo (OR=0,34 [95%CI: 0,01; 8,45], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], $p=ns$; NNH_{16 tyg.}=na);
 - o częstość występowania bólu pleców była porównywalna w grupach golimumabu i placebo (OR=0,34 [95%CI: 0,01; 8,45], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], $p=ns$; NNH_{16 tyg.}=na).

Wnioski

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej (dorostych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych po niepowodzeniu co najmniej 2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych), a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorostych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia.

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie golimumabu z placebo (badanie GO-AHEAD).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących golimumab z certolizumabem. Porównanie pośrednie możliwe było poprzez badania GO-AHEAD (golimumab vs placebo) i RAPID-axSpA (certolizumab vs placebo). Pomimo naturalnych ograniczeń porównania pośredniego takie podejście stanowi jedyną możliwość porównania golimumabu z certolizumabem.

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w porównaniu z placebo w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie, oceny aktywności choroby, oceny sprawności fizycznej, oceny ruchomości, oceny objawów zapalenia, stężenia białka C-reaktywnego, oceny zapalenia przyczepów ścięgniowych, oceny bólu pleców oraz oceny jakości życia chorych, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, przy czym powinny być interpretowane ostrożnie ze względu na typ porównania.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, golimumab może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności do certolizumabu oraz korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania.

Wprowadzenie finansowania golimumabu zapewni dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, zalecanej m. in. w wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* z 2017 roku i rekomendowanej przez *Scottish Medicines Consortium* i *All Wales Medicines Strategy Group*.

Słowa kluczowe

golimumab, spondyloartropatia osiowa, analiza kliniczna

1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania golimumabu (Simponi®) w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), po niepowodzeniu co najmniej 2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w porównaniu ze stosowaniem certolizumabu pegol oraz placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ Golimumab (Simponi®) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

[REDACTED] Golimumab (Simponi®) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017.

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, po niepowodzeniu co najmniej 2 NLPZ
Interwencja (I)	golimumab
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • certolizumab pegol • placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa)
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, • odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, • odsetek chorych z częściową odpowiedzią ASAS (ASAS PR), • odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, • ocena aktywności choroby w skali ASDAS, • ocena aktywności choroby w skali BASDAI, • ocena funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI, • ocena ruchomości kręgosłupa w skali BASM, • ocena objawów zapalenia w skali SPARCC, • stężenie białka C-reaktywnego, • ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych w skali MASES, • ocena bólu pleców, • ocena jakości życia, <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • poważne zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • poszczególne zdarzenia niepożądane, • zgony.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną • badania wtórne • badania oceniające efektywność praktyczną

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących rozpowszechnienia spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w Polsce. Liczebność populacji z nr-axSpA w Polsce można jednak oszacować na podstawie danych dotyczących częstości występowania ZZSK w Polsce oraz porównania częstości występowania ZZSK i nr-AxSpA w innych krajach.

Rozpowszechnienie ZZSK szacuje się na 0,3%-1,5% populacji ogólnej, a częstość występowania w Europie Środkowej na 0,3%-0,5%. Zapadalność roczną szacuje się na 0,5-14/100 000 osób (Szczeklik 2016).

Zgodnie z wynikami ekstrapolacji danych pochodzących z przeglądu literaturowego (Pentek 2014) liczebność populacji chorych z ZZSK w 2014 r. w Polsce oszacowano na 30 500. Do oszacowania liczby chorych autorzy badania przyjęli liczebność populacji osób ≥ 16 r.ż. wg Eurostat Statistics Database w 2013 r. oraz chorobowość (osoby ≥ 16 r.ż.) dla ZZSK na 94,2/100 000. Otrzymane wyniki zaokrąglono do 100. Liczbę pacjentów z ZZSK leczonych biologicznie oszacowano na 1 261 (4,1%). Dane epidemiologiczne z publikacji Pentek 2014 dotyczące występowania i leczenia biologicznego ZZSK w Polsce i innych krajach Europy zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 2. Oszacowana liczba pacjentów z ZZSK w wybranych krajach europejskich (Pentek 2014).

Państwo	Liczba pacjentów z ZZSK	Liczba (odsetek) chorych z ZZSK leczonych biologicznie
Bułgaria	5 900	766 (13,0%)
Czechy	8 400	260 (3,1%)
Węgry	7 800	1 955 (25,1%)
Polska	30 500	1 261 (4,1%)
Rumunia	15 700	2 580 (16,4%)
Słowacja	4 300	265 (6,2%)
Łącznie	72 600	7 087 (9,8%)

Szczegółowy opis danych epidemiologicznych dla analizowanej jednostki chorobowej przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████ Golimumab (Simponi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017.

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych we wskazaniu: dorośli chorzy ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK po niepowodzeniu co najmniej 2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)

należą inne inhibitory TNF- α zarejestrowane w leczeniu nr-axSpA, tj. adalimumab, etanercept i certolizumab pegol. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (patrz *Analiza problemu decyzyjnego*) brak jest leków (w tym innych leków biologicznych), które zalecane są po nieskuteczności leczenia NLPZ na równi z inhibitorami TNF- α .

W analizowanym wskazaniu refundowany jest obecnie jedynie certolizumab pegol. Lek ten dostępny jest w ramach programu lekowego B.82. „Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”.

Preparaty certolizumabu z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Status finansowania certolizumabu - katalog B (leki dostępne w ramach programu lekowego) (Obwieszczenie MZ z dnia 18 sierpnia 2017 r.).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Certolizumab pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	5909990734894	1104.0, Certolizumab pegol	4024,08	4225,28	4225,28	bezpłatny	0,00

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- dorośli chorzy z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.¹

Interwencja (I):

- golimumab (Simponi®) w dawce 50 mg raz w miesiącu.

Komparatory (C):

- certolizumab pegol w dawce początkowej 400 mg (podana jako 2 podskóme wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. oraz dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

Punkty końcowe (O):

- patrz rozdz. 2, Tab. 1.

Rodzaj badań:

do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie golimumabu w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych).

Do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo golimumabu w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

¹ Populację wnioskowaną ograniczono do ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych po niepowodzeniu co najmniej 2 NLPZ - ze względu na dość specyficzną definicję populacji wnioskowanej do analizy włączono badania przeprowadzone w populacji szerszej, bez względu na wcześniej stosowane leczenie.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- chorzy z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa,
- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia golimumabem.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 17 sierpnia 2017 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 17 sierpnia 2017 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 17 sierpnia 2017 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 17 sierpnia 2017 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- strony internetowej producenta leku: <http://www.janssen.com/clinical-trials>,

- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu; w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 17 sierpnia 2017 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz tabele poniżej), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji. Dodatkowo w przypadku baz MEDLINE i *The Cochrane Library*, z uwagi na niewielką liczbę trafień, nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju badań.

Podczas przeszukiwania bazy *Centre for Reviews and Dissemination* korzystano ze słowa kluczowego „golimumab”.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących stosowania golimumabu zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 17.08.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH Terms]	13 314
#2	"Spondylitis, Ankylosing"[Text Word]	13 315
#3	"Ankylosing Spondylitis"[Text Word]	16 658
#4	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	83
#5	"Rheumatoid Spondylitis"[Text Word]	132
#6	"Spondylitis, Rheumatoid"[Text Word]	10
#7	"Spondylarthritis Ankylopoietica"[Text Word]	66
#8	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	393
#9	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	1
#10	"Bechterew* Disease"[Text Word]	54
#11	"Marie-Struempell Disease"[Text Word]	2
#12	"Marie Struempell Disease"[Text Word]	2
#13	"axial spondylarthritis"[Text Word]	720
#14	"axial SpA"[Text Word]	313
#15	"axSpA"[Text Word]	260

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	17 052
#17	golimumab [Supplementary Concept]	380
#18	golimumab [Text Word]	778
#19	Simpsoni [Text Word]	18
#20	#17 OR #18 OR #19	778
#21	#16 AND #20	138

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 17.08.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'ankylosing spondylitis'/syn OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis'	27 936
#2	'golimumab'/exp OR 'golimumab'/syn OR Simpsoni	4 372
#3	#1 AND #2	1 043
#4	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 487 651
#5	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 531 283
#6	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	193 098
#7	#5 AND #6	143 929
#8	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	219 636
#9	'retrospective study'/de	547 030
#10	real AND world	55 119
#11	practical	238 083
#12	effectiveness	629 932
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	1 419 758
#14	#4 OR #7 OR #8 OR #13	2 890 389
#15	#3 AND #14	510
#16	#15 AND [embase]/lim	504

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 17.08.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	530
#2	Ankylosing Spondylitis	1 331

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#3	Rheumatoid Spondylitis	345
#4	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#5	Ankylosing Spondylarthritis	224
#6	Ankylosing Spondylarthritis	2
#7	Ankylosing Spondyloarthritis	4
#8	Ankylosing Spondyloarthritis	294
#9	Bechterew* disease	38
#10	Marie-Struempell disease	3
#11	Marie Struempell disease	8
#12	axial spondyloarthritis	255
#13	axial SpA	125
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1 431
#15	Golimumab	395
#16	Simponi	23
#17	#15 OR #16	395
#18	#14 AND #17	101
#19	#18 in Cochrane Reviews	15
#20	#18 in Other Reviews	1
#21	#18 in Trials	80
#22	#18 in Technology Assessments	4
#23	#18 in Cochrane Groups	1

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 17.08.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	golimumab	39

Porównanie pośrednie

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie golimumabu ze stosowaniem certolizumabu. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni. Strategię wyszukiwania badań umożliwiających porównanie pośrednie golimumabu z certolizumabem przedstawiono poniżej.

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 17.08.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH Terms]	13 314

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#2	"Spondylitis, Ankylosing"[Text Word]	13 315
#3	"Ankylosing Spondylitis"[Text Word]	16 658
#4	"Ankylosing Spondyloarthritis"[Text Word]	83
#5	"Rheumatoid Spondylitis"[Text Word]	132
#6	"Spondylitis, Rheumatoid"[Text Word]	10
#7	"Spondylarthritis Ankylopoietica"[Text Word]	66
#8	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	393
#9	"Ankylosing Spondylarthritides"[Text Word]	1
#10	"Bechterew* Disease"[Text Word]	54
#11	"Marie-Struempell Disease"[Text Word]	2
#12	"Marie Struempell Disease"[Text Word]	2
#13	"axial spondyloarthritis"[Text Word]	720
#14	"axial SpA"[Text Word]	313
#15	"axSpA"[Text Word]	260
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	17 052
#17	"certolizumab pegol"[Supplementary Concept]	420
#18	certolizumab [Text Word]	887
#19	Cimzia [Text Word]	24
#20	#17 OR #18 OR #19	891
#21	#16 AND #20	83

Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 17.08.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'ankylosing spondylitis'/syn OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis'	27 936
#2	'certolizumab pegol'/syn OR 'certolizumab'/syn OR certolizumab/exp OR Cimzia	5 009
#3	#1 AND #2	665
#4	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 487 651
#5	#3 AND #4	193
#6	#5 AND [embase]/lim	191

Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 17.08.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	530

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) i COCHRANE (Higgins 2011), a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR (patrz aneksy 13.2, 13.3 i 13.4).

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2, natomiast ocenę jakości opracowań wtórnych - w rozdz. 4.1.4.

W aneksie 13.9 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■■■■) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanych,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy nie korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2013. Metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących golimumab z certalizumabem, w celu porównania pośredniego wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.5).

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

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania golimumabu w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 17 sierpnia 2017 r. (patrz rozdz. 3.3).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 9 publikacji, spośród których 7 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz aneks 1.1).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkową 1 publikację, która spełniła kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne oraz 1 opracowanie oceniające raport HTA.

4.1.1 Palazzi 2016

Celem opracowania wtórnego **Palazzi 2016** była ocena stosowania golimumabu w leczeniu chorych ze spondyloartropatia osiową.

Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął bazy danych Medline, Embase i Cochrane. W publikacji nie podano informacji o dacie odcięcia, słowach kluczowych ani liczbie analityków przeszukujących bazy danych. Nie podano także dodatkowych kryteriów włączenia i wykluczenia badań.

Do opracowania włączono 2 randomizowane badania kliniczne, w tym 1 oceniające stosowanie golimumabu w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych - GO-AHEAD.

W badaniu GO-AHEAD chorych z nr-axSpA (N=198) randomizowano do grup golimumabu 50 mg co 4 tygodnie i placebo. Spośród 198 chorych randomizowanych w badaniu, 197 było leczonych (97 w grupie golimumabu i 100 w grupie placebo). W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie odpowiedzi ASAS20 (71,1% vs 40,0%, $p<0,0001$), ASAS40 (56,7% vs 23,0%, $p<0,0001$), BASDAI50 ($p<0,0001$), ASAS PR ($p<0,0136$) oraz zmiany oceny objawów zapalenia SPARCC ($p<0,0001$). W grupie golimumabu obserwowano także większą redukcję stężenia białka C-reaktywnego ($p=0,0003$), większą poprawę oceny sprawności fizycznej (BASFI, $p<0,0001$) i ruchomości (BASMI, $p<0,0001$) oraz większą poprawę jakości życia (SF-36 funkcjonowanie fizyczne, AQL, EQ-5D, $p<0,0001$).

Zdarzenia niepożądane występowały z mniejszą częstością w grupie golimumabu (41,2% vs 47,0%). Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie kategorii zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami golimumabu i placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

obserwowano u 13,4% chorych w grupie golimumabu i 17% chorych w grupie placebo. W badaniu raportowano 3 poważne zdarzenia niepożądane, u 3 chorych (2 w grupie placebo i 1 w grupie golimumabu). Nie raportowano zgonów.

Według autorów golimumab jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych.

4.1.2 Sepriano 2017

Celem opracowania wtórnego **Sepriano 2017** była ocena stosowania biologicznych i ukierunkowanych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*) w leczeniu chorych ze spondyloartropatią osiową.

Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął bazy danych MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), z datą odcięcia od stycznia 2009 do lutego 2016. Poszukiwano badań randomizowanych, w tym przedłużonych obserwacji, badań dotyczących strategii leczenia i badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (w celu oceny bezpieczeństwa) oceniających stosowanie biologicznych i ukierunkowanych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*), w tym golimumabu i certolizumabu, w leczeniu spondyloartropatii osiowej. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań przedstawiono w publikacji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez 2 analityków.

Do opracowania włączono 276 publikacji i 24 abstrakty konferencyjne, w tym 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie golimumabu u chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych (GO-AHEAD) i 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie certolizumabu u chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych (RAPID-axSpA).

W badaniu GO-AHEAD chorych randomizowano do grup golimumabu 50 mg co 4 tygodnie i placebo. Okres obserwacji chorych wynosił 16 tygodni. W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie odpowiedzi ASAS20 (71,1% vs 40,0%), ASAS40 (56,7% vs 23,0%) i BASDAI50 (57,7% vs 30%, $p < 0,0001$). Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie golimumabu i placebo (1% vs 2%).

W badaniu RAPID-axSpA chorych randomizowano do grup certolizumabu w początkowej dawce 400 mg w tygodniach 0, 2, 4, a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie oraz do grupy placebo. W opracowaniu wyniki randomizowanej fazy przedstawiono badania przedstawiono po 24 tygodniach. W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność certolizumabu 200 mg i 400 mg m.in. w zakresie odpowiedzi ASAS20 (200 mg: 62,2% vs 24%, $p < 0,001$; 400 mg: 70,6% vs 24%, $p < 0,001$) i ASAS40 (200 mg: 56,5% vs 14%, $p < 0,001$; 400 mg: 45,1% vs 14%, $p < 0,001$). Obserwowano także istotnie statystycznie większą poprawę wyniku ASDAS (200 mg: -1,8 pkt vs -0,40 pkt, $p < 0,001$; 400 mg: -1,7 pkt vs -0,40 pkt, $p < 0,001$), wyniku BASDAI (200 mg: -3,3 pkt vs -1 pkt, $p < 0,001$; 400 mg: -3,2 pkt vs -1 pkt, $p < 0,001$) oraz większą poprawę oceny sprawności fizycznej (BASFI; 200 mg: -2,5 pkt vs -0,1 pkt, $p < 0,0001$; 400 mg: -2,3 pkt vs -0,1 pkt, $p < 0,0001$) i ruchomości (BASMI; 200 mg: -0,6 pkt vs 0,1 pkt, $p < 0,0001$; 400 mg: -0,5 pkt

vs 0,1 pkt, $p=0,05$). Nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych.

W opracowaniu nie przedstawiono porównania golimumabu z certolizumabem.

Zgodnie z wnioskami autorów opracowania odnalezione dowody potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów TNF- α w leczeniu spondyloartropatii osiowej zarówno ze zmianami radiograficznymi, jak i bez. Nie przedstawiono szczegółowych wniosków dotyczących golimumabu ani certolizumabu.

4.1.3 AWMSG 2016

W opracowaniu **AWMSG 2016** przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez Wnioskodawcę w Walii. Celem opracowania była ocena stosowania golimumabu w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, z objawami zapalenia wykazanymi podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego i/lub w rezonansie magnetycznym, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej terapii oparto na badaniu GO-AHEAD porównującym golimumab z placebo. W celu porównania golimumabu z adalimumabem, certolizumabem i etanerceptem przeprowadzono metaanalizę sieciową.

Wyniki badania GO-AHEAD uwzględnione w opracowaniu AWMSG 2016 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11. Wyniki badania GO-AHEAD po 16 tygodniach w populacji chorych z nr-axSpA.

Punkt końcowy	Golimumab		Placebo		Golimumab vs placebo [95%CI]
	N		N		
Odpowiedź ASAS20, %	97	71,1	100	40,0	31,2 [17,5; 43,6], $p<0,0001$
Odpowiedź ASAS40, %	97	56,7	100	23,0	33,8 [20,4; 46,1], $p<0,0001$
Odpowiedź BASDAI50, %	97	57,7	100	30,0	28,0 [14,4; 40,6], $p<0,0001$
Odpowiedź ASAS PR, %	97	33,0	100	18,0	15,2 [3,2; 27,1], $p<0,05$
Zmiana SPARCC, średnia*	74	-5,3	87	-1,0	-4,3, $p<0,0001$
Zmiana ASQoL, średnia*	94	-5,5	100	-1,6	-3,5 [-4,7; -2,2], $p<0,0001$
Zmiana EQ-5D, średnia	94	0,3	100	0,1	0,15 [0,08; 0,22], $p<0,0001$
Zmiana SF-36 funkcjonowanie fizyczne, średnia	91	10,6	96	3,4	6,56 [4,28; 8,83], $p<0,0001$

Punkt końcowy	Golimumab		Placebo		Golimumab vs placebo [95%CI]
Zmiana SF-36 funkcjonowanie psychiczne, średnia	91	6,0	96	1,5	4,24 [1,42; 7,07], p<0,05

* zmniejszenie wartości oznacza poprawę.

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie inhibitorów TNF- α związane było z poprawą wyników dotyczących skuteczności względem placebo w populacji chorych z nraxSpA (w przypadku czasu obserwacji 12 tygodni). **Wykazano zbliżoną skuteczność golimumabu, adalimumabu, certolizumabu i etanerceptu.** Istotną statystycznie różnicę wykazano jedynie w przypadku porównania golimumabu z etanerceptem w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI oraz porównania golimumabu z adalimumabem w zakresie zmiany oceny sprawności fizycznej według kryteriów BASFI.

Zgodnie z wnioskami *The Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) profil bezpieczeństwa golimumabu jest spójny z profilem pozostałych inhibitorów TNF- α .

4.1.4 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR. Prace oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowanie wtórne Palazzi 2016 charakteryzowało się niską jakością (2/11 pkt. w skali AMSTAR), natomiast opracowanie wtórne Sepriano 2017 - umiarkowaną (7/11 pkt. w skali AMSTAR). W opracowaniu AWMSG 2016 nie przedstawiono szczegółowych metod przeglądu systematycznego ani szczegółowej charakterystyki badań (0/11 pkt. w skali AMSTAR). W opracowaniu przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez Wnioskodawcę w Walii. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 12. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Palazzi 2016	Sepriano 2017	AWMSG 2016
1. Czy badanie zaprojektowano <i>a priori</i> ?	Nie można powiedzieć	Tak	Nie można powiedzieć
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?	Nie można powiedzieć	Tak	Nie można powiedzieć

Ocena jakości badań wtórnych	Palazzi 2016	Sepriano 2017	AWMSG 2016
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?	Nie można powiedzieć	Tak	Nie można powiedzieć
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?	Nie można powiedzieć	Tak	Nie można powiedzieć
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?	Tak	Nie	Nie
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Nie	Tak	Nie
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?	Nie	Tak	Nie
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?	Nie	Nie	Nie
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?	Nie	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?	Nie	Nie	Nie
11. Czy uwzględniono konflikt interesów?	Tak	Tak	Nie można powiedzieć
Podsumowanie wyników	2/11	7/11	0/11

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących golimumab z certolizumabem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej golimumabu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 19 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM (Moher 1999) / PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono na poniższym rysunku.

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej (dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych po niepowodzeniu co najmniej 2 NLPZ), a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące golimumab z placebo (badanie GO-AHEAD, 1 publikacja).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących golimumab z certolizumabem. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

W toku przeszukiwania baz danych dotyczącego porównania pośredniego 297 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 7 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy. Spośród tych prac do analizy włączono dodatkowo 7 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 1 kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją (diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 13.1).

Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, zakwalifikowano 2 badania (8 publikacji), w tym:

- 1 badanie porównujące stosowanie golimumabu z placebo (GO-AHEAD);
- 1 badanie porównujące stosowanie certolizumabu z placebo (RAPID-axSpA).

Porównanie pośrednie golimumabu z certolizumabem było możliwe zgodnie z poniższym schematem.

Rys. 1. Schemat porównania pośredniego golimumabu z certolizumabem poprzez wspólną referencję - placebo.



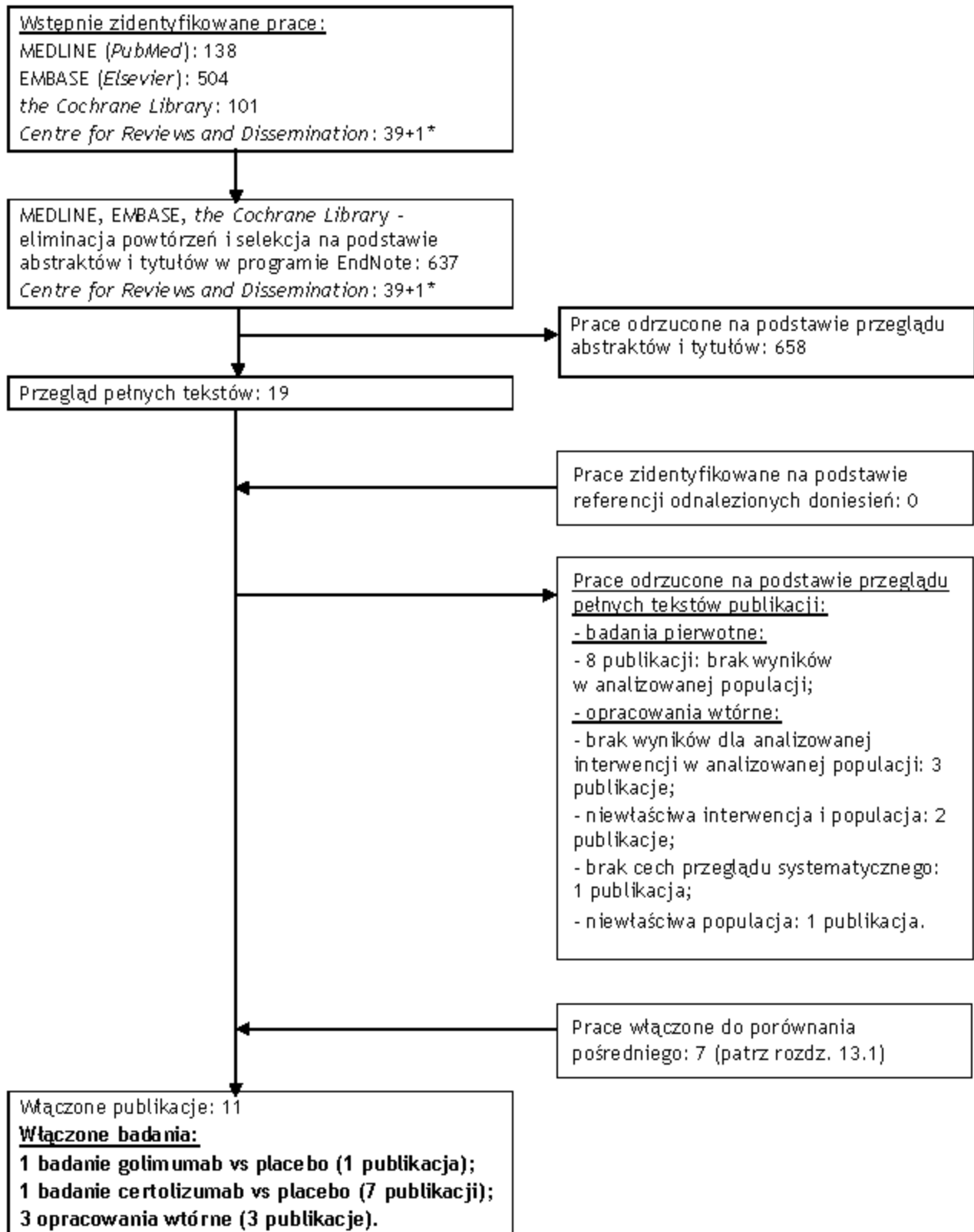
Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej golimumabu przedstawiono w rozdz. 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.6.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.7.

Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla golimumabu (diagram QUOROM/PRISMA).



* dodatkowe publikacje odnalezione na stronach internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych.

4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie golimumabu z placebo (badanie GO-AHEAD).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących golimumab z certolizumabem. Porównanie pośrednie możliwe było poprzez badania:

- GO-AHEAD: oceniające stosowanie golimumabu vs placebo;
- RAPID-axSpA - oceniające stosowanie certolizumabu vs placebo.

Włączone do analizy badania były międzynarodowymi, wieloośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby.

Populację w badaniu GO-AHEAD stanowili chorzy z aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, natomiast w badaniu RAPID-axSpA - chorzy z objawami spondyloartropatii osiowej, w tym z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. W badaniu RAPID-axSpA wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono osobno w populacji chorych z nr-axSpA, spondyloartropatią osiową (axSpA) i ZZSK. Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

W badaniu GO-AHEAD chorzy byli randomizowani do grup golimumabu w dawce 50 mg w tygodniach 0, 4, 8 i 12 (N=98) i placebo (N=100). W badaniu RAPID-axSpA chorych randomizowano do grup certolizumabu w początkowej dawce 400 mg w tygodniach 0, 2, 4, a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie (N=111) lub 400 mg co 4 tygodnie (N=107) oraz do grupy placebo (N=107). W badaniu RAPID-axSpA, spośród subpopulacji chorych z nr-axSpA 46 chorych było randomizowanych do grupy certolizumabu 200 mg, 51 - do grupy certolizumabu 400 mg, a 50 - do grupy placebo.

Okres obserwacji chorych w badaniu GO-AHEAD wynosił 16 tygodni. W badaniu RAPID-axSpA wyniki randomizowanej fazy przedstawiono po 12, 24 i 48 tygodniach. W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najbardziej zbliżonych okresów obserwacji, a więc 16 tygodni w badaniu GO-AHEAD oraz 12 tygodni w badaniu RAPID-axSpA.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z z planowanym leczeniem. Skuteczność i bezpieczeństwo w badaniach oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 13. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
Golimumab							
GO-AHEAD	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	52 ośrodki w 13 krajach (Europa i USA)	198	16 tygodni	Chorzy z aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych	<ul style="list-style-type: none"> • golimumab 50 mg,* N=98 • placebo, N=100
Certolizumab							
RAPID-axSpA	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	83 ośrodki w Europie, Ameryce Północnej i Ameryce Łacińskiej	325	12, 24, 48 tygodni**	Chorzy z objawami spondyloartropatii osiowej, w tym z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	<ul style="list-style-type: none"> • certolizumab 200 mg,*** N=111 • certolizumab 400 mg,*** N=107 • placebo, N=107

* 50 mg w tygodniach 0, 4, 8 i 12; ** okres obserwacji fazy randomizowanej badania; *** certolizumab w dawce 400 mg w tygodniach 0, 2, 4, a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

Tab. 14. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania - cd.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Golimumab						
GO-AHEAD	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Merck & Company	Tak*	H: superiority**	Tak
Certolizumab						
RAPID-axSpA	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez UCB Pharma	Tak*	H: superiority***	Tak

* skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych leczonych (97 chorych w grupie golimumabu i 100 chorych w grupie placebo); ** wyższa skuteczność golimumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (26% różnica między grupami); *** wyższa skuteczność certolizumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (33% różnica między grupami).

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania włączone do analizy charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością. W badaniach nie opisano metod zaślepienia próby.

Zestawienie oceny jakości badań włączonych do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 15. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Po dwóch ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Golimumab					
GO-AHEAD	2*	1 - brak opisu zaślepienia	1	4	IIA
Certolizumab					
RAPID-axSpA	2*	1 - brak opisu zaślepienia	1	4	IIA

* interaktywny system odpowiedzi głosowej/ internetowej.

Tab. 16. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Golimumab							
GO-AHEAD	niskie*	niskie*	niskie	nieznane	niskie	niskie	nieznane
Certolizumab							
RAPID-axSpA	niskie*	niskie*	niskie	nieznane	niskie	niskie	nieznane

* interaktywny system odpowiedzi głosowej/ internetowej.

Legenda:²

- 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 nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - 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
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;

² Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8

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

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 17. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

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

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
RAPID-axSpA	<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 18 lat z przewlekłym bólem pleców ≥ 3 m-ce, spełniający kryteria ASAS dla axSpA (Rudwaleit 2009); aktywna postać choroby - BASDAI ≥ 4, ból pleców ≥ 4 (na skali NRS od 0 do 10) (Rudwaleit 2009); CRP powyżej GGN i/lub zajęcie stawów krzyżowo-biodrowych widocznie na MRI wg definicji ASAS/OMERACT (Rudwaleit 2009); chorzy leczeni nieskutecznie lub nietolerujący ≥ 1 NLPZ w czasie ≥ 30 dniowej terapii ciągłej (maksymalnymi dawkami tolerowanymi) lub ≥ 2 NLPZ w czasie ≥ 2 tyg. (dla każdego z leków). 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe lub nawracające zakażenia, ciężkie lub zagrażające życiu infekcje (w ciągu < 6 m-cy przed oceną początkową w badaniu, w tym półpasiec) lub czynna (albo wysokie ryzyko wystąpienia) gruźlica, zapalenie wątroby typu B/C lub HIV w wywiadzie; wcześniejsze leczenie certolizumabem lub >2 innymi lekami biologicznymi (>1 inhibitor TNF*) lub chorzy z pierwotnym niepowodzeniem leczenia inhibitorem TNF; chorzy z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa.

* zgodnie z protokołem $\leq 40\%$ chorych mogło być leczonych inhibitorem TNF >3 miesiące przed oceną początkową w badaniu (> 28 dni leczenia etanerceptem), jeżeli przerwali leczenie z innych powodów niż pierwotne niepowodzenie.

4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki populacji chorych włączonych do randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie.

Populację w badaniu GO-AHEAD stanowili chorzy z aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, natomiast w badaniu RAPID-axSpA - chorzy z objawami spondyloartropatii osiowej, w tym z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. W badaniu RAPID-axSpA wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono osobno w populacji chorych z nr-axSpA, spondyloartropatią osiową (axSpA) i ZZSK. Poniżej przedstawiono charakterystykę jedynie chorych z nr-axSpA.

Średni wiek chorych wynosił 30,7-31,7 roku w badaniu GO-AHEAD oraz 36,6-38,0 roku w badaniu RAPID-axSpA, natomiast mężczyźni stanowili 52,0-62,2% w badaniu GO-AHEAD oraz 43,5-52,9% w badaniu RAPID-axSpA.

W badaniu GO-AHEAD czas trwania choroby u większości chorych wynosił 1 rok (u 68,4% w grupie golimumabu i u 65,0% w grupie placebo). W badaniu RAPID-axSpA mediana czasu trwania objawów choroby wynosiła od 4,8 roku w grupie placebo do 7,3 roku w grupie certolizumabu 400 mg.

W badaniu GO-AHEAD proces randomizacji w badaniach był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup. Wyjątek stanowiła płeć chorych - w grupie golimumabu odsetek mężczyzn wynosił 62,2%, natomiast w grupie placebo - 52,0%.

W badaniu RAPID-axSpA populacja chorych z ax-SpA była zbliżona pod względem charakterystyki początkowej. W grupie certolizumabu 400 mg czas trwania objawów choroby był jednak dłuższy niż w pozostałych grupach (7,3 roku vs 4,8 roku w grupie certolizumabu 200 mg i 4,5 roku w grupie placebo).

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji, które zostały uwzględnione w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 18. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Liczba populacji, N	Wiek, lata, średnia (SD)	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wskaźnik masy ciała, kg/m ² , średnia (SD)	Czas trwania choroby 1 rok, n (%)	Czas trwania choroby 1-2 lata, n (%)	Czas trwania choroby 3-5 lat, n (%)	BASDAI (VAS 0-10 cm), pkt, średnia (SD)
Golimumab									
GO-AHEAD									
GOL	98	30,7 (7,1)	61 (62,2)	98 (100)	25,6 (4,7)	67 (68,4)	20 (20,4)	11 (11,2)	6,6 (1,6)
PLA	100	31,7 (7,2)	52 (52,0)	100 (100)	25,1 (4,9)	65 (65,0)	19 (19,0)	16 (16,0)	6,4 (1,5)
Certolizumab									
RAPID-axSpA									
CER 200mg	46	36,6 (13,0)	20 (43,5)	bd	bd	*		4,8 (0,3- 34,2)	6,5 (1,4)
CER 400mg	51	37,5 (10,8)	27 (52,9)	bd	bd			7,3 (0,3- 25,3)	6,6 (1,6)
PLA	50	38,0 (11,8)	24 (48,0)	bd	bd			4,5 (0,5- 41,5)	6,4 (1,5)

* czas trwania objawów, lata, mediana (zakres).

Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Liczebność populacji, N	BASFI (VAS 0-10 cm), pkt, średnia (SD)	SPARCC, pkt, średnia (SD)	Widoczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w rezonansie magnetycznym, n (%)	ASDAS, pkt., średnia (SD)	Stężenie białka C-reaktywnego, mg/dl, średnia(SD)	Podwyższone stężenie białka C-reaktywnego we krwi, n (%)	Obecność antygeny HLA-27, n (%)
Golimumab								
GO-AHEAD								
GOL	98	5,3 (2,4)	9,9 (12,3)	66 (67,3)	3,6 (0,9)	1,5 (2,9)	40 (40,8)	81 (82,7)
PLA	100	4,8 (2,5)	12,7 (15,4)	66 (66,0)	3,5 (0,8)	1,3 (2,0)	41 (41,0)	82 (82,0)
Certolizumab								
RAPID-axSpA								
CER 200mg	46	4,8 (2,2)	bd	* 23 (50,0)	3,7 (0,8)	** 10,0 (2,0-52,0)	27 (58,7)	34 (73,9)
CER 400mg	51	5,1 (2,4)	bd	26 (51,0)	3,8 (0,8)	12,1 (0,1-120,0)	34 (66,7)	37 (72,5)
PLA	50	4,9 (2,2)	bd	31 (62,0)	3,8 (0,9)	13,5 (0,2-156,2)	32 (64,0)	39 (78,0)

* zapalenie stawów; ** mg/l, mediana (zakres);

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
GO-AHEAD	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy w 16. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40, z częściową remisją ASAS, odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi BASDAI 50 (zwiększenie BASDAI o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości początkowej), zmiana oceny wg SPARCC (wskaźnik SPARCC, ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>) zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI w 16 tygodniu, zmiana wyników w skalach BASDAI, ASDAS, BASFI i BASMI w 16. tygodniu, ból pleców (0-10-cm VAS), zmiana stężenia CRP, ocena obrzęku i tkliwości stawów, <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)</i>, jakość życia, zdarzenia niepożądane.
RAPID-axSpA	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20. 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 w 24 tygodniu zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali BASFI, BASDAI i BASMI w 12. i 24. tygodniu, odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 wg EMA2009 (EMA 2009), ASAS5/6 lub z częściową remisją ASAS, odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi BASDAI 50 (zwiększenie BASDAI o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości początkowej), pozostałe dodatkowe punkty końcowe: ASDAS MI, ASDAS ID (ASDAS <1,3), zdarzenia niepożądane.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Przyczyny nieukończenia badań włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Analizę odsetków chorych, którzy przerywali leczenie w badaniu GO-AHEAD z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 6.1.4, natomiast analizę zgonów w badaniu GO-AHEAD - w rozdziale 6.1.14.

Tab. 21. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania.

Badanie	Populacja ITT, N	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny nieukończenia badania						
			Niezastosowanie leczenia, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Odstępstwa od protokołu, n (%)	Nieprzestrzeganie zaleceń, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Brak efektu terapeutycznego, n (%)
GO-AHEAD									
GOL	98	5 (5)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
PLA	100	3 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
RAPID-axSpA									
CER 200 mg	111	6 (5,5)	0 (0)	2 (1,8)	2 (1,8)	0 (0,0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0,0)
CER 400 mg	107	9 (8,4)	0 (0)	3 (2,8)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)	3 (2,8)
PLA	107	12 (11,2)	0 (0)	2 (1,9)	1 (0,9)	6 (5,6)	0 (0)	1 (0,9)	2 (1,9)

Odsetek chorych, którzy przerwali badanie GO-AHEAD był porównywalny w grupach golimumabu i placebo (OR=1,74 [95%CI: 0,40; 7,48], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,08], p=ns; NNH_{16 tyg.}=na).

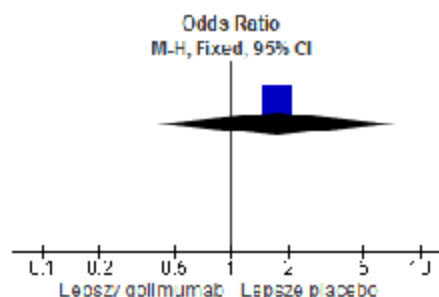
W badaniu RAPID-axSpA odsetek chorych, którzy przerwali badanie był zbliżony w grupach certalizumabu 200 mg i placebo (OR=0,45 [95%CI: 0,16; 1,25], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,13; 0,02], p=ns; NNH_{24 tyg.}=na) oraz w grupach certalizumabu 400 mg i placebo (OR=0,73 [95%CI: 0,29; 1,80], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,11; 0,05], p=ns; NNH_{24 tyg.}=na).

Tab. 22. Chorzy, którzy przerwali badanie.

Punkt końcowy	Liczba badań	N ₁ /N ₂	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie badania GO-AHEAD							
GOL vs PLA	1	98/100	1,74 [0,40; 7,48]	ns	0,02 [-0,03; 0,08]	ns	na
Przerwanie badania RAPID-axSpA							
CER 200 mg vs PLA	1	111/107	0,45 [0,16; 1,25]	ns	-0,06 [-0,13; 0,02]	ns	na
CER 200 mg vs PLA	1	107/107	0,73 [0,29; 1,80]	ns	-0,03 [-0,11; 0,05]	ns	na

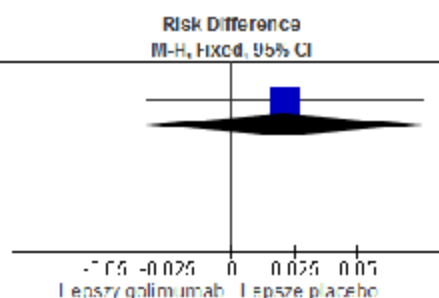
Rys. 3. Chorzy, którzy przerwali badanie GO-AHEAD (OR).

Study or Subgroup	Golimumab		Placebo		Weight	Odds Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI
3.9.1 GOL vs PLA						
GO-AHEAD	5	98	3	100	100.0%	1.74 [0.40, 7.48]
Subtotal (95% CI)		98		100	100.0%	1.74 [0.40, 7.48]
Total events	5		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.77 (P = 0.45)						

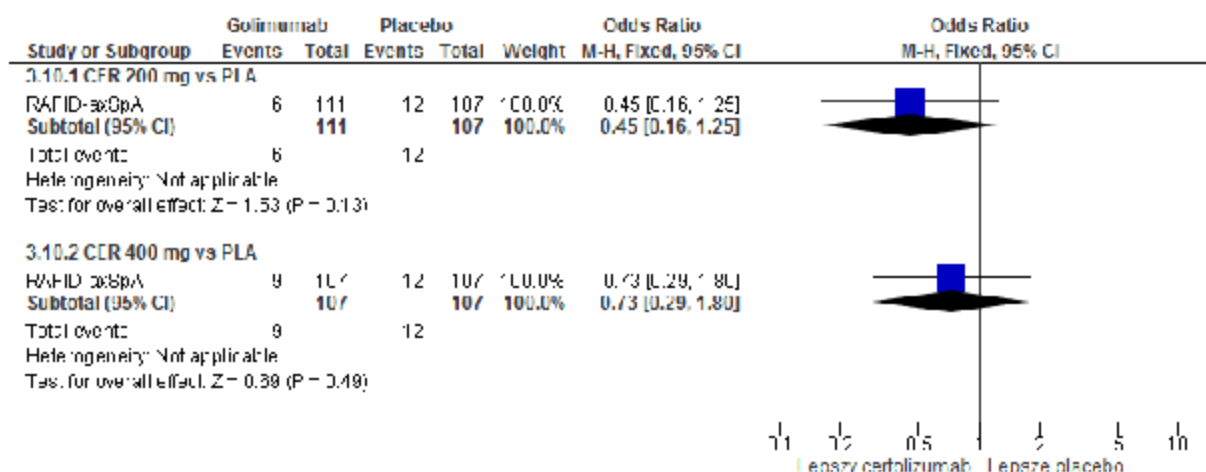


Rys. 4. Chorzy, którzy przerwali badanie GO-AHEAD (RD).

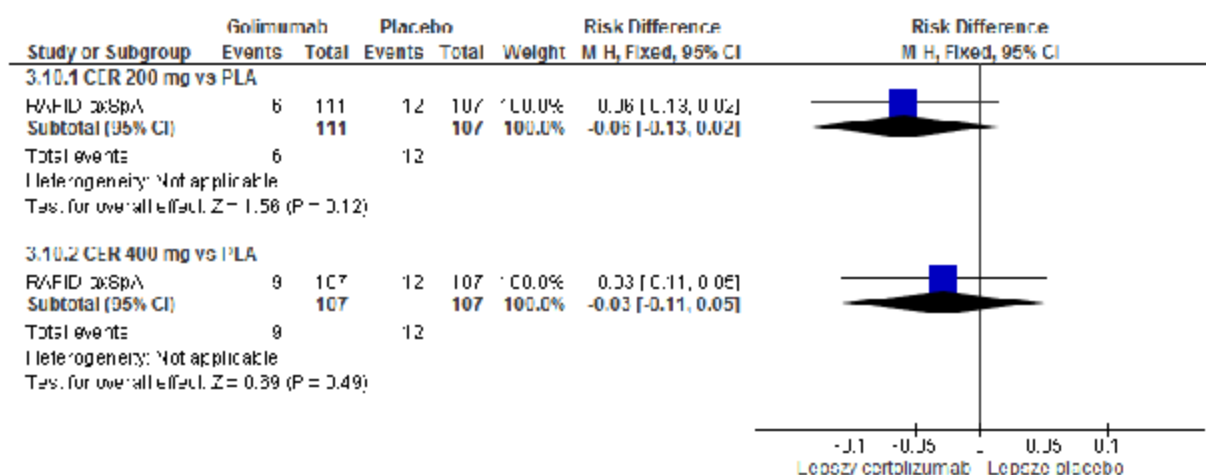
Study or Subgroup	Golimumab		Placebo		Weight	Risk Difference
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI
3.9.1 GOL vs PLA						
GO-AHEAD	5	98	3	100	100.0%	0.02 [-0.03, 0.08]
Subtotal (95% CI)		98		100	100.0%	0.02 [-0.03, 0.08]
Total events	5		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.75 (P = 0.45)						



Rys. 5. Chorzy, którzy przerwali badanie RAPID-axSpA (OR).



Rys. 6. Chorzy, którzy przerwali badanie RAPID-axSpA (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania golimumabu w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.

Tab. 23. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 18.08.2017 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT01453725	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effect of Golimumab Administered Subcutaneously in Subjects With Active Axial Spondyloarthritis (Protocol No. P07642, Also Known as MK-8259-006-02).	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: GO-AHEAD

Tab. 24. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 18.08.2017 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT01453725	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effect of Golimumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Axial Spondyloarthritis (Phase 3b, Protocol No. P07642, also known as MK-8259-006-00).	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: GO-AHEAD

5 Analiza skuteczności klinicznej

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego golimumab z placebo (badanie GO-AHEAD).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących golimumab z certolizumabem. Porównanie pośrednie możliwe było poprzez badania:

- GO-AHEAD: oceniające stosowanie golimumabu vs placebo;
- RAPID-axSpA - oceniające stosowanie certolizumabu vs placebo.

Rys. 7. Schemat porównania pośredniego golimumabu z certolizumabem poprzez wspólną referencję - placebo.



W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20,
- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40,
- odsetek chorych z częściową odpowiedzią ASAS (ASAS PR),
- odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50,
- ocena aktywności choroby w skali ASDAS,
- ocena aktywności choroby w skali BASDAI,
- ocena funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI,
- ocena ruchomości kręgosłupa w skali BASMI,
- ocena objawów zapalenia w skali SPARCC,
- stężenie białka C-reaktywnego,
- ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych w skali MASES,
- ocena bólu pleców,
- ocena jakości życia.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Skuteczność w badaniach oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Okres obserwacji chorych w badaniu GO-AHEAD wynosił 16 tygodni. W badaniu RAPID-axSpA wyniki randomizowanej fazy przedstawiono po 12, 24 i 48 tygodniach.

W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najbardziej zbliżonych okresów obserwacji, a więc 16 tygodni w badaniu GO-AHEAD oraz 12 tygodni w badaniu RAPID-axSpA.

5.1 Golimumab vs placebo

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego golimumabu z placebo na podstawie badania GO-AHEAD przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 25. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, n (%)	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, n (%)	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS PR, n (%)	Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, n (%)
GO-AHEAD					
GOL	97	69 (71,1)	55 (56,7)	32 (33,0)	57 (58,8)
PLA	100	40 (40,0)	23 (23,0)	18 (18,0)	30 (30,0)

Tab. 26. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo - cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Ocena aktywności choroby - ASDAS, pkt, średnia (SD)/N	Ocena aktywności choroby - BASDAI, pkt, średnia (SD)/N	Ocena sprawności fizycznej - BASFI, pkt, średnia (SD)/N	Ocena ruchomości - BASMI, pkt, średnia (SD)/N	Ocena objawów zapalenia - SPARCC, pkt, średnia (SD)/N	Stężenie białka C-reaktywnego, mg/dl, średnia (SD)/N
GO-AHEAD							
GOL	97	1,87 (1,02)/88	2,93 (2,51)/93	2,50 (2,53)/93	1,93 (1,18)/94	4,6 (7,92)/74	0,43 (0,87)/88
PLA	100	2,8 (1,22)/90	4,68 (2,75)/96	3,87 (2,83)/97	2,42 (1,39)/100	11,71 (14,79)/87	1,06 (1,64)/91

Tab. 27. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo - cd2.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych - MASES, pkt, średnia (SD)/N	Ocena bólu pleców VAS, pkt, średnia (SD)/N	Ocena jakości życia - SF-36, funkcjonowanie fizyczne, pkt, średnia (SD)/N	Ocena jakości życia - SF-36, funkcjonowanie psychiczne, pkt, średnia (SD)/N	Ocena jakości życia - EQ-5D, pkt, średnia (SD)/N	Ocena jakości życia - ASQoL, pkt, średnia (SD)/N
GO-AHEAD							
GOL	97	1,7 (2,95)/92	2,77 (2,78)/93	43,43 (10,21)/91	47,06 (11,08)/91	0,68 (0,28)/94	5,6 (5,16)/94
PLA	100	2,5 (3,18)/97	4,74 (3,17)/97	38,33 (9,65)/96	43,08 (11,84)/96	0,54 (0,31)/100	8,6 (5,09)/100

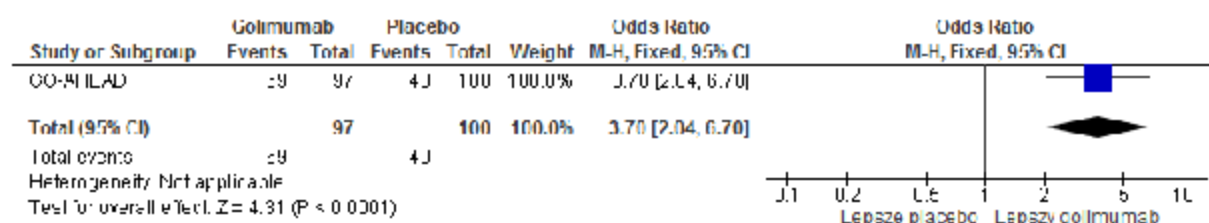
5.1.1 ASAS20

W grupie golimumabu obserwowano istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo odsetek chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS20 (OR=3,70 [95%CI: 2,04; 6,70], $p < 0,0001$; RD=0,31 [95%CI: 0,18; 0,44], $p < 0,00001$; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 6]).

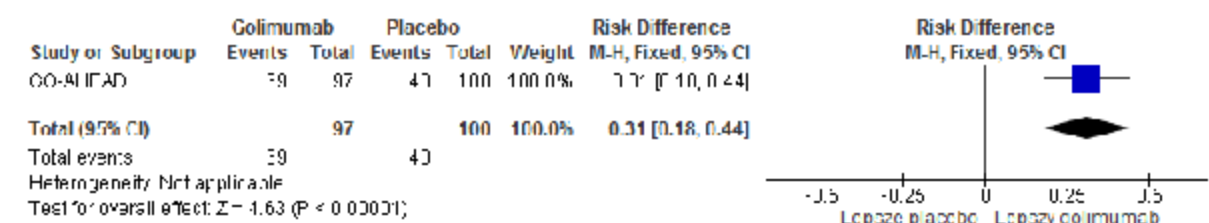
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20.

Punkt końcowy	Liczba badań	N ₁ /N ₂	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20	1	97/100	3,70 [2,04; 6,70]	<0,0001	0,31 [0,18; 0,44]	<0,00001	4 [3; 6]

Rys. 8. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 (OR).



Rys. 9. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 (RD).



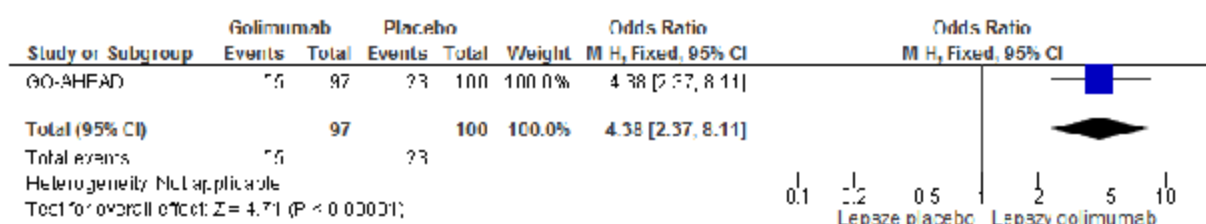
5.1.2 ASAS40

Odsetek chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40 był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu niż w grupie placebo (OR=4,38 [95%CI: 2,37; 8,11], $p < 0,00001$; RD=0,34 [95%CI: 0,21; 0,47], $p < 0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5]).

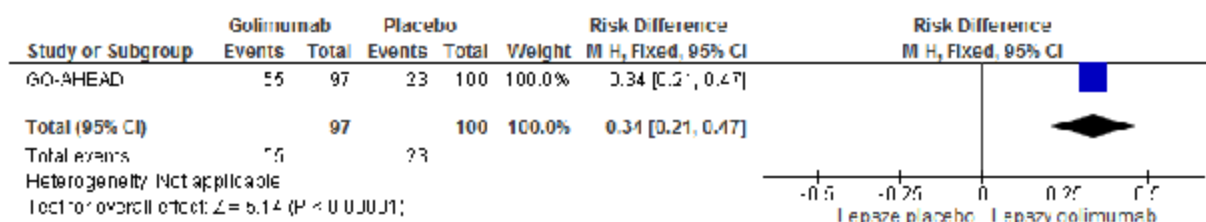
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40.

Punkt końcowy	Liczba badań	N/N ₀	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40	1	97/100	4,38 [2,37, 8,11]	<0,0000 1	0,34 [0,21, 0,47]	<0,0000 1	3 [3; 5]

Rys. 10. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 (OR).



Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 (RD).

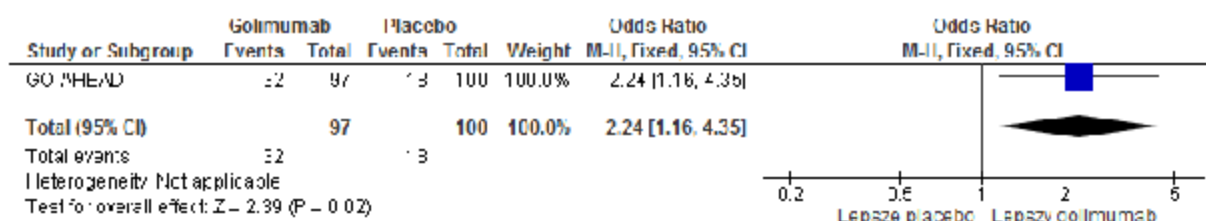
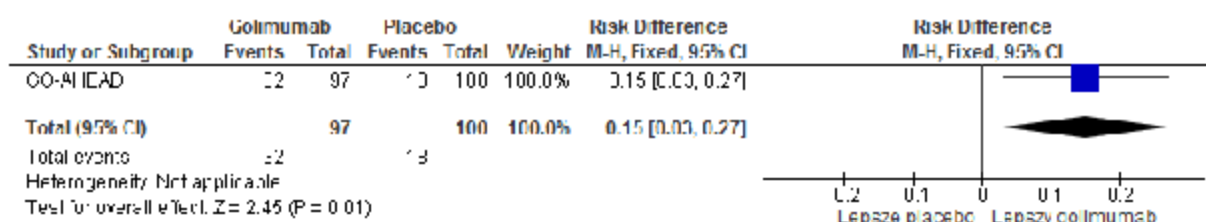


5.1.3 ASAS PR

Stosowanie golimumabu związane było z istotnie uzyskaniem statystycznie większego odsetka chorych z częściową odpowiedzią ASAS (ASAS PR; OR=2,24 [95%CI: 1,16; 4,35], p=0,02; RD=0,15 [95%CI: 0,03; 0,27], p=0,01; NNT_{16 tyg.}=7 [95%CI: 4; 34]).

Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z częściową odpowiedzią ASAS (ASAS PR).

Punkt końcowy	Liczba badań	N/N ₀	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS PR	1	97/100	2,24 [1,16; 4,35]	0,02	0,15 [0,03; 0,27]	0,01	7 [4; 34]

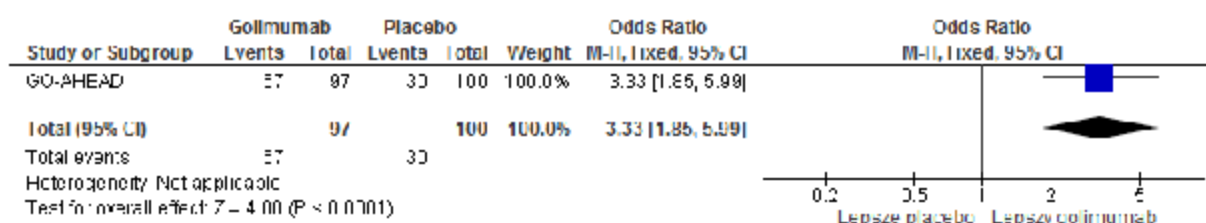
Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS PR (OR).**Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS PR (RD).**

5.1.4 BASDAI 50

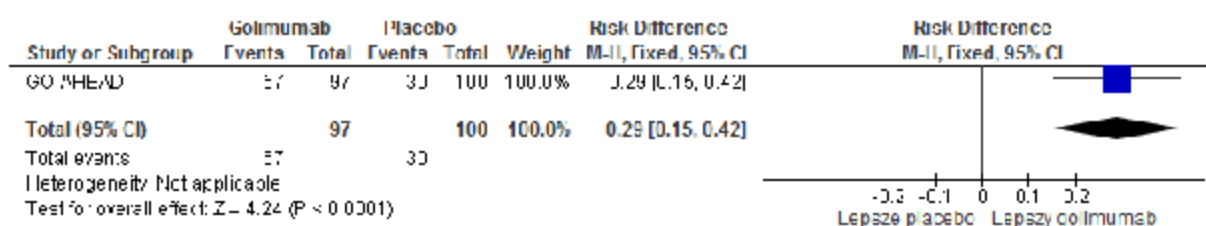
W grupie golimumabu obserwowano istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo odsetek chorych z odpowiedzią według kryteriów BASDAI 50 (OR=3,33 [95%CI: 1,85; 5,99], $p < 0,0001$; RD=0,29 [95%CI: 0,15; 0,42], $p < 0,0001$; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 7]).

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50.

Punkt końcowy	Liczba badań	N ₁ /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50	1	97/100	3,33 [1,85; 5,99]	<0,0001	0,29 [0,15; 0,42]	<0,0001	4 [3; 7]

Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 (OR).

Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 (RD).



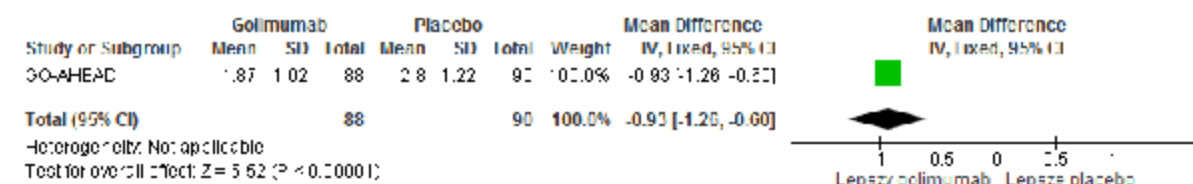
5.1.5 Ocena aktywności choroby - ASDAS

Wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie wyniku końcowego oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS w porównaniu do placebo (MD=-0,93 pkt [95%CI: -1,26; -0,60], p<0,00001).

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena aktywności choroby w skali ASDAS.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
Końcowa ocena aktywności choroby w skali ASDAS	1	88/90	-0,93 [-1,26; -0,60]	<0,00001

Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena aktywności choroby w skali ASDAS (MD).



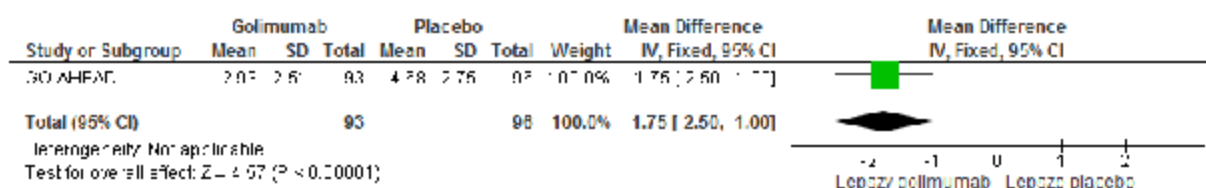
5.1.6 Ocena aktywności choroby - BASDAI

W grupie golimumabu wynik końcowy oceny aktywności choroby w skali BASDAI był istotnie statystycznie lepszy niż w grupie placebo (MD=-1,75 pkt [95%CI: -2,50; -1,00], p<0,00001).

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena aktywności choroby w skali BASDAI.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
Końcowa ocena aktywności choroby w skali BASDAI	1	93/96	-1,75 [-2,50; -1,00]	<0,00001

Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena aktywności choroby w skali BASDAI (MD).



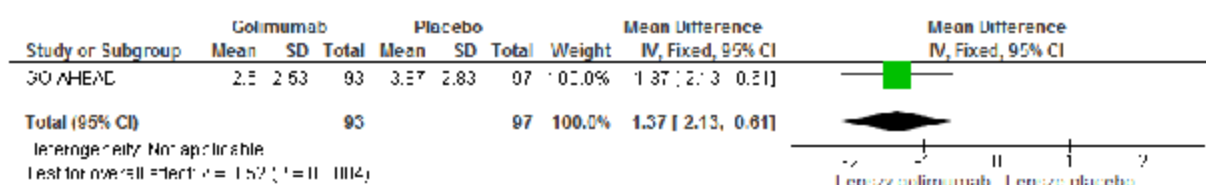
5.1.7 Ocena sprawności fizycznej - BASFI

Wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie wyniku końcowego oceny sprawności fizycznej według kryteriów BASFI w porównaniu do placebo (MD=-1,37 pkt [95%CI: -2,13; -0,61], p=0,0004).

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena aktywności fizycznej w skali BASFI.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
Końcowa ocena sprawności fizycznej w skali BASFI	1	93/97	-1,37 [-2,13; -0,61]	0,0004

Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena aktywności fizycznej w skali BASFI (MD).



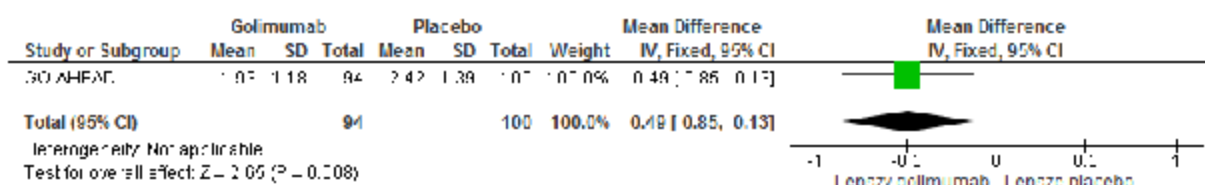
5.1.8 Ocena ruchomości - BASMI

W grupie golimumabu wynik końcowy oceny ruchomości w skali BASMI był istotnie statystycznie lepszy niż w grupie placebo (MD=-0,49 pkt [95%CI: -0,85; -0,13], p=0,008).

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena ruchomości w skali BASMI.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
Końcowa ocena ruchomości w skali BASMI	1	94/100	-0,49 [-0,85; -0,13]	0,008

Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena ruchomości w skali BASMI (MD).



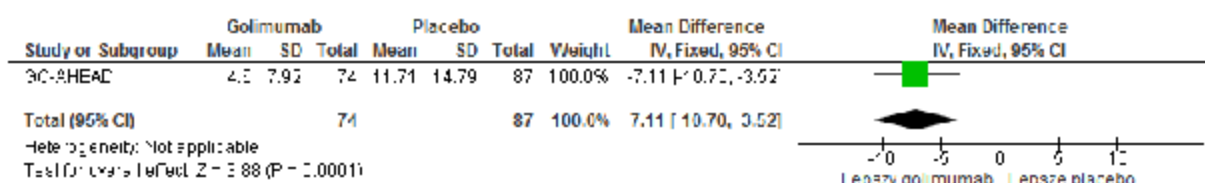
5.1.9 Ocena objawów zapalenia - SPARCC

Wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie wyniku końcowego oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC w porównaniu do placebo (MD=-7,11 pkt [95%CI: -10,70; -3,52], $p=0,0001$).

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena objawów zapalenia w skali SPARCC.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
Końcowa ocena objawów zapalenia w skali SPARCC	1	74/87	-7,11 [-10,70; -3,52]	0,0001

Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena objawów zapalenia w skali SPARCC (MD).

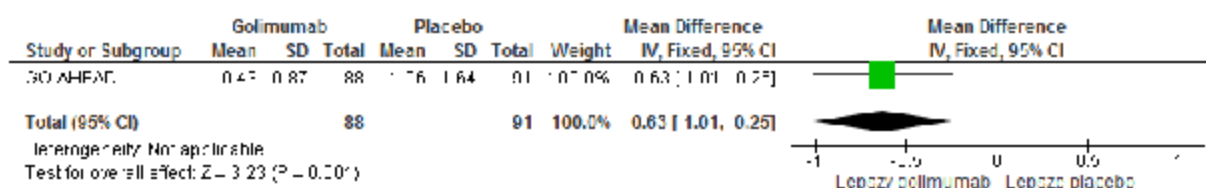


5.1.10 Stężenie białka C-reaktywnego

W grupie golimumabu obserwowano istotnie statystycznie mniejsze końcowe stężenie białka C-reaktywnego niż w grupie placebo (MD=-0,63 mg/dl [95%CI: -1,01; -0,25], $p=0,001$).

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena stężenia białka C-reaktywnego, mg/dl.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
Końcowa ocena stężenia białka C-reaktywnego, mg/dl	1	88/91	-0,63 [-1,01; -0,25]	0,001

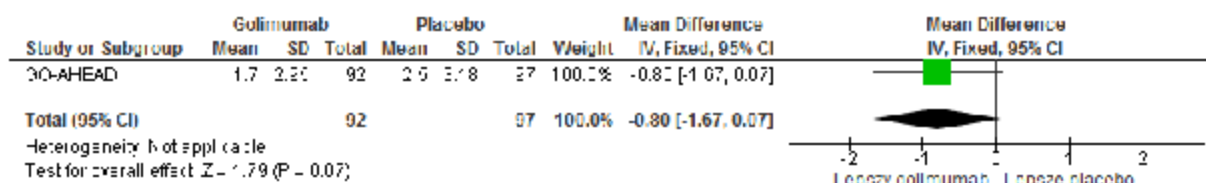
Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena stężenia białka C-reaktywnego, mg/dl.

5.1.11 Ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych - MASES

Końcowa ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych w skali MASES była lepsza w grupie golimumabu niż w grupie placebo, jednak wynik porównania nie osiągnął istotności statystycznej (MD=-0,80 pkt [95%CI: -1,67; 0,07], p=0,07).

Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych w skali MASES.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
Końcowa ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych w skali MASES	1	92/97	-0,80 [-1,67; 0,07]	0,07

Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych w skali MASES (MD).

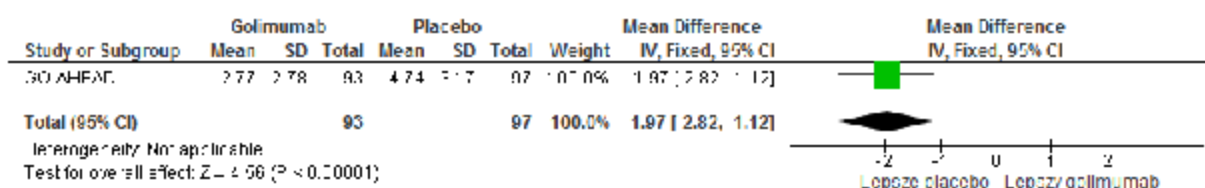
5.1.12 Ocena bólu pleców

Wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie wyniku końcowego oceny bólu pleców w skali VAS w porównaniu do placebo (MD=-1,97 pkt [95%CI: -2,82; -1,12], p<0,00001).

Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena bólu pleców w skali VAS.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
Końcowa ocena bólu pleców w skali VAS	1	93/97	-1,97 [-2,82; -1,12]	<0,00001

Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena bólu pleców w skali VAS (MD).



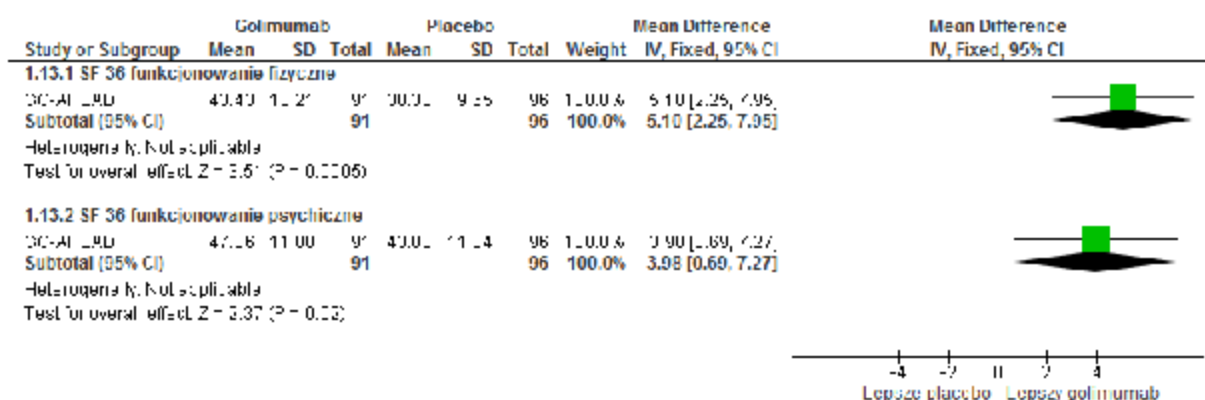
5.1.13 Ocena jakości życia

Stosowanie golimumabu związane było z istotnie statystycznie lepszą końcową oceną jakości życia niż stosowanie placebo (SF-36 funkcjonowanie fizyczne: MD=5,10 pkt [95%CI: 2,25; 7,95], $p=0,0005$; SF-36 funkcjonowanie psychiczne: MD=3,98 pkt [95%CI: 0,69; 7,27], $p=0,02$; EQ-5D: MD=0,14 pkt [95%CI: 0,06; 0,22], $p=0,001$; ASQoL: MD=-3,00 pkt [95%CI: -4,44; -1,56], $p<0,0001$).

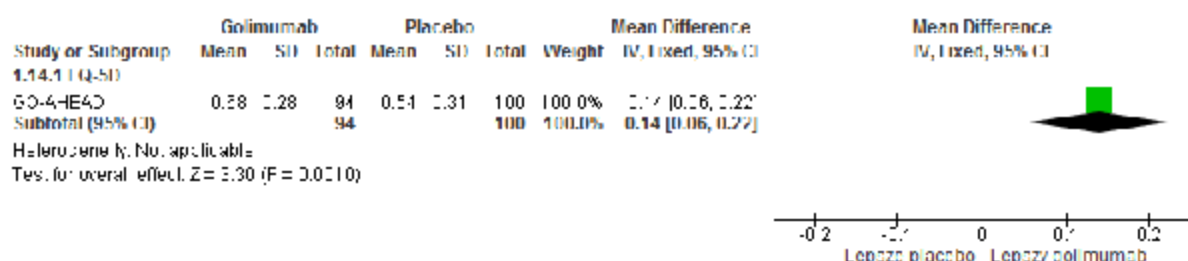
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena jakości życia.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
SF-36, funkcjonowanie fizyczne	1	91/96	5,10 [2,25; 7,95]	0,0005
SF-36, funkcjonowanie psychiczne	1	91/96	3,98 [0,69; 7,27]	0,02
EQ-5D	1	94/100	0,14 [0,06; 0,22]	0,001
ASQoL	1	94/100	-3,00 [-4,44; -1,56]	<0,0001

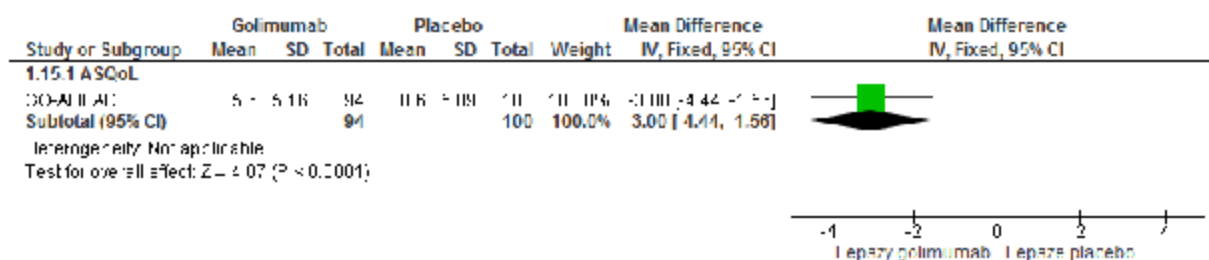
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena jakości życia - kwestionariusz SF-36 (MD).



Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena jakości życia - kwestionariusz EQ-5D (MD).



Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena jakości życia - kwestionariusz ASQoL (MD).



5.2 Golimumab vs certolizumab

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

Rys. 27. Schemat porównania pośredniego golimumabu z certolizumabem poprzez wspólną referencję - placebo.



W celu porównania pośredniego golimumabu z certolizumabem wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.5).

Szczegółowe wyniki porównania golimumabu z placebo przedstawiono powyżej w rozdziale 5.1.

Wyniki porównań certolizumabu z placebo (niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego) w zakresie punktów końcowych umożliwiających porównanie pośrednie przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 41. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim golimumab vs certolizumab.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, n (%)	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, n (%)	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS PR, n (%)	Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, n (%)
RAPID-axSpA					
CER 200 mg	46	27 (58,7)	22 (47,8)	13 (28,3)	23 (50,0)
CER 400 mg	51	32 (62,7)	24 (47,1)	15 (29,4)	24 (47,1)
CER łącznie	97	59 (60,8)	47 (48,5)	28 (28,9)	47 (48,5)
PLA	50	20 (40,0)	8 (16,0)	3 (6,0)	8 (16,0)

Tab. 42. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim golimumab vs certolizumab - cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Ocena aktywności choroby - ASDAS, pkt, średnia (SD)	Ocena aktywności choroby - BASDAI, pkt, średnia (SD)	Ocena sprawności fizycznej - BASFI, pkt, średnia (SD)	Ocena ruchomości - BASMI, pkt, średnia (SD)	Ocena objawów zapalenia - SPARCC, pkt, średnia (SD)*
RAPID-axSpA						
CER 200 mg	46	2,1 (1,1)	3,7 (2,3)	2,7 (2,6)	2,5 (1,3)	bd
CER 400 mg	51	2,2 (1,1)	3,7 (2,5)	3,0 (2,6)	2,8 (1,6)	bd
CER łącznie	97	2,2 (1,1)	3,7 (2,4)	2,9 (2,6)	2,7 (3,2)	2,9 (4,7)/39
PLA	50	3,4 (1,1)	5,3 (2,3)	4,7 (2,5)	3,2 (1,5)	13,4 (14,9)/17

* na podstawie publikacji Braun 2017.

5.2.1 ASAS20

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS20 (GOL vs CER 200 mg: OR=1,74 [95%CI: 0,63; 4,77], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,11; 0,35], p=ns; GOL vs CER 400 mg: OR=1,46 [95%CI: 0,54; 3,97], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,15; 0,31], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=1,59 [95%CI: 0,64; 3,97], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,11; 0,31], p=ns).

Tab. 43. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL PLA	1	97 100	3,70 [2,04; 6,70], p<0,0001 0,31 [0,18; 0,44], p<0,00001	
CER PLA	1	46 50	2,13 [0,94; 4,82], p=ns 0,19 [-0,01; 0,38], n=ns	1,74 [0,63; 4,77], p=ns 0,12 [-0,11; 0,35], p=ns

Tab. 44. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL PLA	1	97 100	3,70 [2,04; 6,70], p<0,0001 0,31 [0,18; 0,44], p<0,00001	
CER PLA	1	51 50	2,53 [1,13; 5,63], p=0,0234 0,23 [0,04; 0,42], p=0,0189	1,46 [0,54; 3,97], p=ns 0,08 [-0,15; 0,31], p=ns

Tab. 45. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL PLA	1	97 100	3,70 [2,04; 6,70], p<0,0001 0,31 [0,18; 0,44], p<0,00001	
CER PLA	1	97 50	2,33 [1,16; 4,68], p=0,0175 0,21 [0,04; 0,38], p=0,0145	1,59 [0,64; 3,97], p=ns 0,10 [-0,11; 0,31], p=ns

5.2.2 ASAS40

Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40 (GOL vs CER 200 mg: OR=0,91 [95%CI: 0,29; 2,83], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,20; 0,24], p=ns; GOL vs CER 400 mg: OR=0,94 [95%CI: 0,31; 2,87], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,18; 0,24], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=0,92 [95%CI: 0,32; 2,65], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,16; 0,22], p=ns).

Tab. 46. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL PLA	1	97 100	4,38 [2,37, 8,11], p<0,00001 0,34 [0,21, 0,47], p<0,00001	
CER PLA	1	46 50	4,81 [1,86; 12,47], p=0,0012 0,32 [0,14; 0,49], p=0,0004	0,91 [0,29; 2,83], p=ns 0,02 [-0,20; 0,24], p=ns

Tab. 47. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL PLA	1	97 100	4,38 [2,37, 8,11], p<0,00001 0,34 [0,21, 0,47], p<0,00001	
CER PLA	1	51 50	4,67 [1,83; 11,89], p=0,0012 0,31 [0,14; 0,48], p=0,0004	0,94 [0,31; 2,87], p=ns 0,03 [-0,18; 0,24], p=ns

Tab. 48. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL PLA	1	97 100	4,38 [2,37, 8,11], p<0,00001 0,34 [0,21, 0,47], p<0,00001	
CER PLA	1	97 50	4,74 [2,01; 11,13], p=0,0004 0,31 [0,17; 0,46], p=0,00001	0,92 [0,32; 2,65], p=ns 0,03 [-0,16; 0,22], p=ns

5.2.3 ASAS PR

Na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie odsetka chorych z remisją częściową według

kryteriów ASAS (GOL vs CER 200 mg: OR=0,36 [95%CI: 0,08; 1,61], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,26; 0,12], p=ns; GOL vs CER 400 mg: OR=0,34 [95%CI: 0,08; 1,49], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,27; 0,11], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=0,35 [95%CI: 0,09; 1,44], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,24; 0,08], p=ns).

Tab. 49. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS PR.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL PLA	1	97 100	2,24 [1,16; 4,35], p=0,02 0,15 [0,03; 0,27], p=0,01	X
CER PLA	1	46 50	6,17 [1,63; 23,38], p=0,0074 0,22 [0,08; 0,37], p=0,0028	
				0,36 [0,08; 1,61], p=ns -0,07 [-0,26; 0,12], p=ns

Tab. 50. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS PR.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL PLA	1	97 100	2,24 [1,16; 4,35], p=0,02 0,15 [0,03; 0,27], p=0,01	X
CER PLA	1	51 50	6,53 [1,76; 24,28], p=0,0051 0,23 [0,09; 0,38], p=0,0012	
				0,34 [0,08; 1,49], p=ns -0,08 [-0,27; 0,11], p=ns

Tab. 51. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS PR.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL PLA	1	97 100	2,24 [1,16; 4,35], p=0,02 0,15 [0,03; 0,27], p=0,01	X
CER PLA	1	97 50	6,36 [1,83; 22,12], p=0,0036 0,23 [0,12; 0,34], p=0,0001	
				0,35 [0,09; 1,44], p=ns -0,08 [-0,24; 0,08], p=ns

5.2.4 BASDAI 50

Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią BASDAI 50 (GOL vs CER 200 mg: OR=0,63 [95%CI: 0,21; 1,94], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,28; 0,18], p=ns; GOL vs Cer 400 mg: OR=0,71 [95%CI: 0,24; 2,15], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,24; 0,20], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=0,67 [95%CI: 0,24; 1,90], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,23; 0,17], p=ns).

Tab. 52. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL PLA	1	97 100	3,33 [1,85; 5,99], p<0,0001 0,29 [0,15; 0,42], p<0,0001	
CER PLA	1	46 50	5,25 [2,03; 13,60], p=0,0006 0,34 [0,16; 0,52], p=0,0002	0,63 [0,21; 1,94], p=ns -0,05 [-0,28; 0,18], p=ns

Tab. 53. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL PLA	1	97 100	3,33 [1,85; 5,99], p<0,0001 0,29 [0,15; 0,42], p<0,0001	
CER PLA	1	51 50	4,67 [1,83; 11,89], p=0,0012 0,31 [0,14; 0,48], p=0,0004	0,71 [0,24; 2,15], p=ns -0,02 [-0,24; 0,20], p=ns

Tab. 54. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL PLA	1	97 100	3,33 [1,85; 5,99], p<0,0001 0,29 [0,15; 0,42], p<0,0001	
CER PLA	1	97 50	4,94 [2,10; 11,60], p=0,0003 0,32 [0,18; 0,47], p=0,00001	0,67 [0,24; 1,90], p=ns -0,03 [-0,23; 0,17], p=ns

5.2.5 Ocena aktywności choroby - ASDAS

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

Tab. 55. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Końcowa ocena aktywności choroby w skali ASDAS.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL PLA	1	88 90	-0,93 [-1,26; -0,60], p<0,00001	
CER PLA	1	46 50	-1,30 [-1,74; -0,86], p<0,00001	0,37 [-0,18; 0,92], p=ns

Tab. 56. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Końcowa ocena aktywności choroby w skali ASDAS.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL PLA	1	88 90	-0,93 [-1,26; -0,60], p<0,00001	
CER PLA	1	51 50	-1,20 [-1,63; -0,77], p<0,00001	0,27 [-0,27; 0,81], p=ns

Tab. 57. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Końcowa ocena aktywności choroby w skali ASDAS.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL PLA	1	88 90	-0,93 [-1,26; -0,60], p<0,00001	
CER PLA	1	97 50	-1,20 [-1,51; -0,89], p<0,00001	0,27 [-0,18; 0,72], p=ns

5.2.6 Ocena aktywności choroby - BASDAI

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

Tab. 58. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Końcowa ocena aktywności choroby w skali BASDAI.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL PLA	1	93 96	-1,75 [-2,50; -1,00], p<0,00001	
CER PLA	1	46 50	-1,60 [-2,52; -0,68], p=0,0010	-0,15 [-1,34; 1,04], p=ns

Tab. 59. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Końcowa ocena aktywności choroby w skali BASDAI.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL PLA	1	93 96	-1,75 [-2,50; -1,00], p<0,00001	
CER PLA	1	51 50	-1,60 [-2,54; -0,66], p=0,0012	-0,15 [-1,35; 1,05], p=ns

Tab. 60. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Końcowa ocena aktywności choroby w skali BASDAI.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL PLA	1	93 96	-1,75 [-2,50; -1,00], p<0,00001	
CER PLA	1	97 50	-1,60 [-2,26; -0,94], p<0,00001	-0,15 [-1,15; 0,85], p=ns

5.2.7 Ocena sprawności fizycznej - BASFI

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

Tab. 61. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Końcowa ocena na aktywności fizycznej w skali BASFI.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL PLA	1	93 97	-1,37 [-2,13; -0,61], p=0,0004	
CER PLA	1	46 50	-2,00 [-3,02; -0,98], p=0,0002	0,63 [-0,64; 1,90], p=ns

Tab. 62. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Końcowa ocena na aktywności fizycznej w skali BASFI.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL PLA	1	93 97	-1,37 [-2,13; -0,61], p=0,0004	
CER PLA	1	51 50	-1,70 [-2,69; -0,71], p=0,0011	0,33 [-0,92; 1,58], p=ns

Tab. 63. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Końcowa ocena na aktywności fizycznej w skali BASFI.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL PLA	1	93 97	-1,37 [-2,13; -0,61], p=0,0004	
CER PLA	1	97 50	-1,80 [-2,51; -1,09], p<0,00001	0,43 [-0,61; 1,47], p=ns

5.2.8 Ocena ruchomości - BASMI

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie wyniku końcowego oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI (GOL vs CER 200 mg: MD=0,21 pkt [95%CI: -0,46; 0,88], p=ns; GOL vs CER 400 mg: MD=-0,09 pkt [95%CI: -0,79; 0,61], p=ns; GOL vs CER łącznie: MD=0,01 pkt [95%CI: -0,54; 0,56], p=ns).

Tab. 64. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Końcowa ocena ruchomości w skali BASMI.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL PLA	1	94 100	-0,49 [-0,85; -0,13], p=0,008	
CER PLA	1	46 50	-0,70 [-1,26; -0,14], p=0,0162	0,21 [-0,46; 0,88], p=ns

Tab. 65. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Końcowa ocena ruchomości w skali BASMI.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL PLA	1	94 100	-0,49 [-0,85; -0,13], p=0,008	
CER PLA	1	51 50	-0,40 [-1,00; 0,20], p=0,1978	-0,09 [-0,79; 0,61], p=ns

Tab. 66. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Końcowa ocena ruchomości w skali BASMI.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL PLA	1	94 100	-0,49 [-0,85; -0,13], p=0,008	
CER PLA	1	97 50	-0,50 [-0,92; -0,08], p=0,0203	0,01 [-0,54; 0,56], p=ns

5.2.9 Ocena objawów zapalenia - SPARCC

Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie wyniku końcowego oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC (GOL vs CER łącznie: MD=3,39 pkt [95%CI: -4,68; 11,46], p=ns).

Tab. 67. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Końcowa ocena objawów zapalenia w skali SPARCC.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL PLA	1	74 87	-7,11 [-10,70; -3,52], p=0,0001	

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
CER PLA	1	39 17	-10,50 [-17,73; -3,27], p=0,0044	3,39 [-4,68; 11,46], p=ns

6 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego golimumab z placebo (badanie GO-AHEAD).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących golimumab z certolizumabem. Porównanie pośrednie możliwe było poprzez badania:

- GO-AHEAD: oceniające stosowanie golimumabu vs placebo;
- RAPID-axSpA - oceniające stosowanie certolizumabu vs placebo.

Rys. 28. Schemat porównania pośredniego golimumabu z certolizumabem poprzez wspólną referencję - placebo.



W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- poszczególne zdarzenia niepożądane,
- zgony.

Bezpieczeństwo w badaniach oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Okres obserwacji chorych w badaniu GO-AHEAD wynosił 16 tygodni. W badaniu RAPID-axSpA wyniki randomizowanej fazy przedstawiono po 12, 24 i 48 tygodniach.

W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najbardziej zbliżonych okresów obserwacji, a więc 16 tygodni w badaniu GO-AHEAD oraz 12 tygodni w badaniu RAPID-axSpA.

6.1 Golimumab vs placebo

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego golimumabu z placebo na podstawie badania GO-AHEAD przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 68. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo.

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	Poważne zdarzenia niepożądane, n (%)	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, n (%)	Zgon płodu u partnerki, n (%)
GO-AHEAD								
GOL	97	40 (41,2)	13 (13,4)	1 (1,0)*	2 (2,1)	0 (0)	10 (10,3)	1 (1,0)
PLA	100	47 (47,0)	17 (17,0)	2 (2,0)**	1 (1,0)	0 (0)	6 (6,0)	0 (0)

* ból pleców i kamica żółciowa; ** zgon płodu u partnerki.

Tab. 69. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo - cd.

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Kamica żółciowa, n (%)	Ból pleców, n (%)	Poważne infekcje, n (%)	Aktywna gruźlica, n (%)	Nowotwory, n (%)	Poważna nadwrażliwość systemowa, n (%)	Zgon, n (%)
GO-AHEAD								
GOL	97	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PLA	100	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

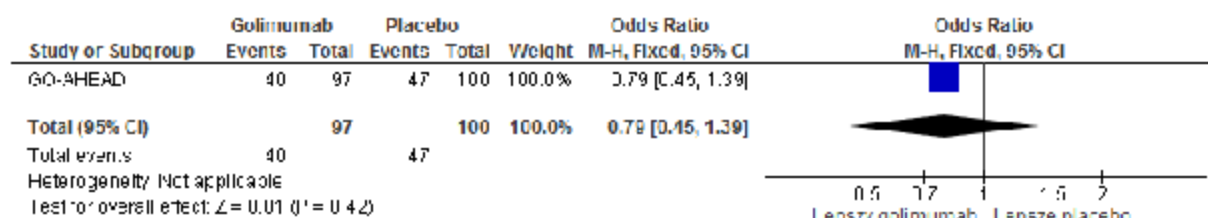
6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach golimumabu i placebo (OR=0,79 [95%CI: 0,45; 1,39], p=ns; RD=0,88 [95%CI: 0,64; 1,20], p=ns; NNH_{16 tyg.}=na).

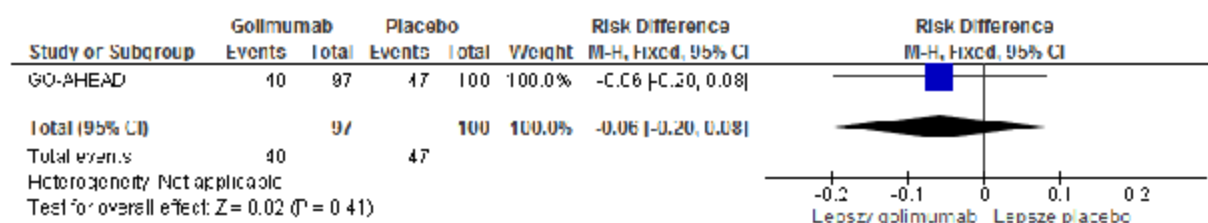
Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	1	97/100	0,79 [0,45; 1,39]	ns	0,88 [0,64; 1,20]	ns	na

Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



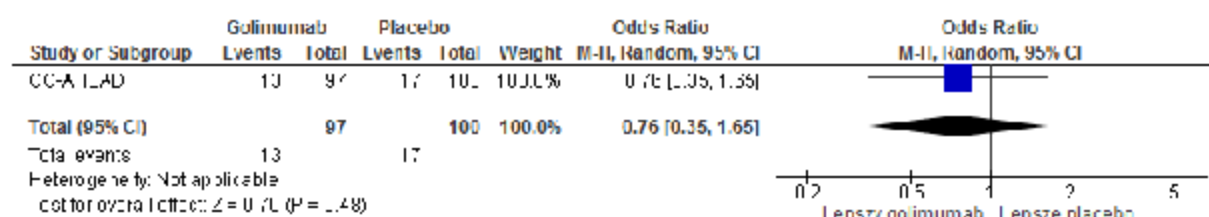
6.1.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Stosowanie golimumabu i placebo było związane ze zbliżonymi częstościami występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=0,76 [95%CI: 0,35; 1,65], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,14; 0,06], p=ns; NNH_{16 tyg.}=na).

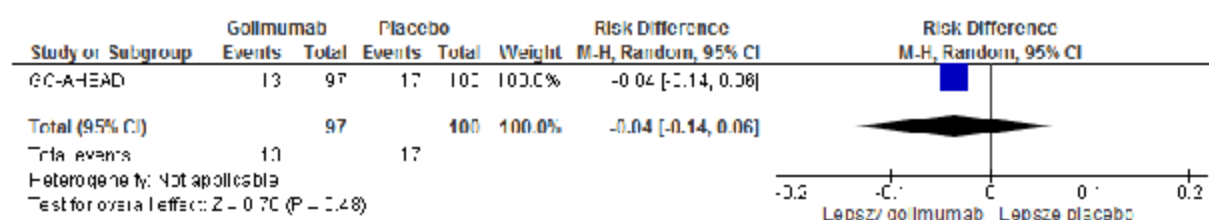
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	1	97/100	0,76 [0,35; 1,65]	ns	-0,04 [-0,14; 0,06]	ns	na

Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).



Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).

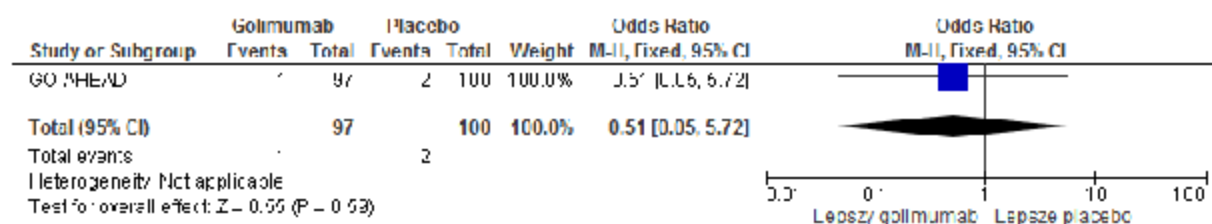
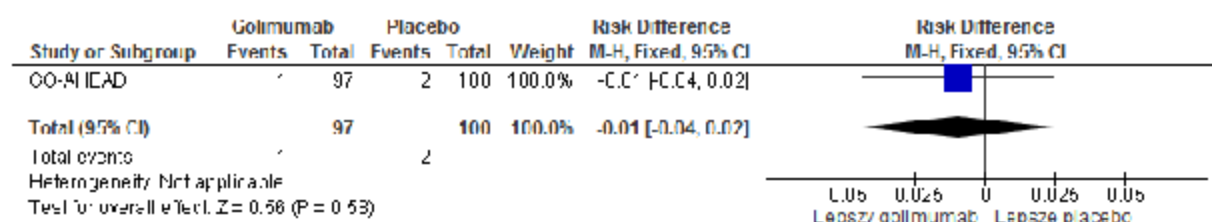


6.1.3 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżonymi częstościami w grupach golimumabu i placebo (OR=0,51 [95%CI: 0,05; 5,72], p=ns; -0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns; NNH_{16 tyg.}=na).

Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Poważne zdarzenia niepożądane	1	97/100	0,51 [0,05; 5,72]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na

Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).**Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).**

6.1.4 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

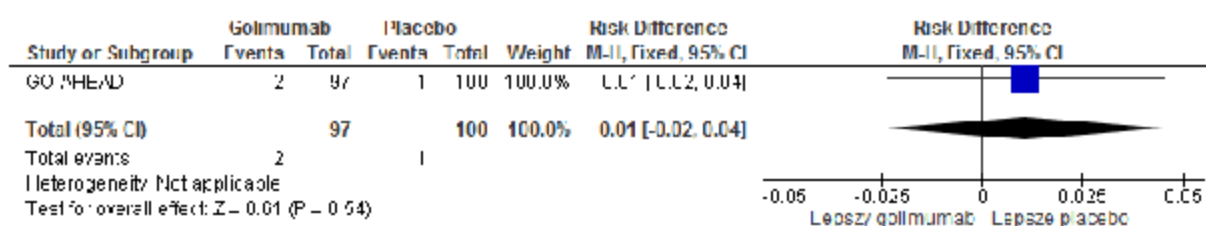
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia była porównywalna w grupach golimumabu i placebo (OR=2,08 [95%CI: 0,19; 23,37], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{16 tyg.}=na).

Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	1	97/100	2,08 [0,19; 23,37]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na

Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).

Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.1.5 Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu nie raportowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

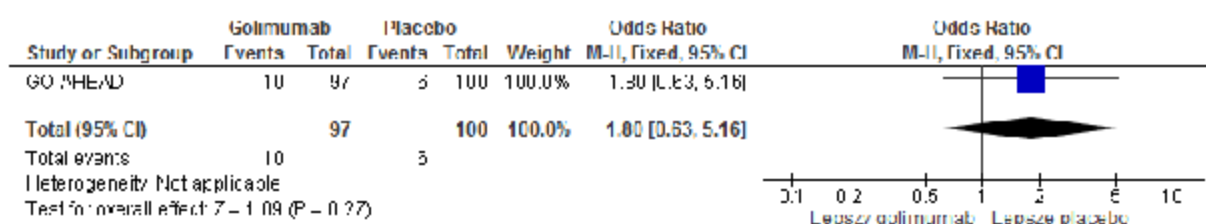
6.1.6 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Stosowanie golimumabu i placebo było związane ze zbliżonymi częstościami występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (OR=1,80 [95%CI: 0,63; 5,16], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,03; 0,12], p=ns; NNH_{5 tyg.}=na).

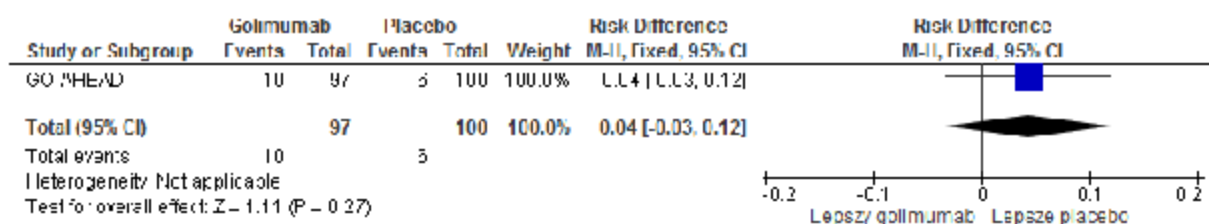
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _g / N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1	97/100	1,80 [0,63; 5,16]	ns	0,04 [-0,03; 0,12]	ns	na

Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (OR).



Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (RD).



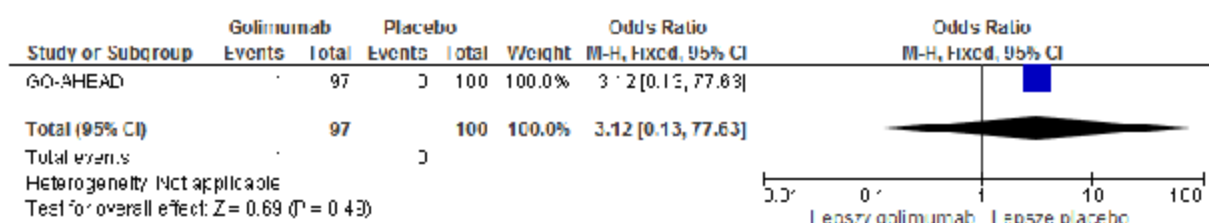
6.1.7 Zgon płodu u partnerki

Częstość występowania zgonu płodu u partnerki była porównywalna w grupach golimumabu i placebo (OR=3,12 [95%CI: 0,13; 77,63], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{16 tyg.}=na).

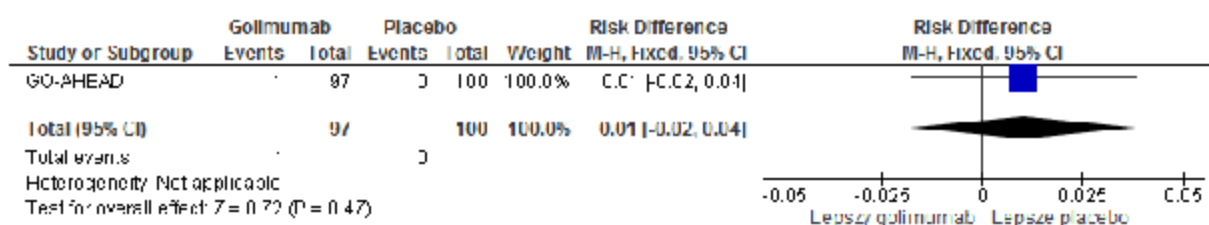
Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zgon płodu u partnerki.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgon płodu u partnerki	1	97/100	3,12 [0,13; 77,63]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na

Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zgon płodu u partnerki (OR).



Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zgon płodu u partnerki (RD).



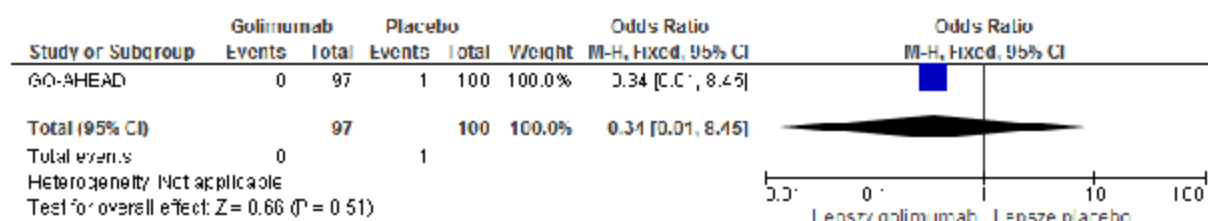
6.1.8 Kamica żółciowa

Kamica żółciowa występowała ze zbliżonymi częstościami w grupach golimumabu i placebo (OR=0,34 [95%CI: 0,01; 8,45], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns; NNH_{16 tyg.}=na).

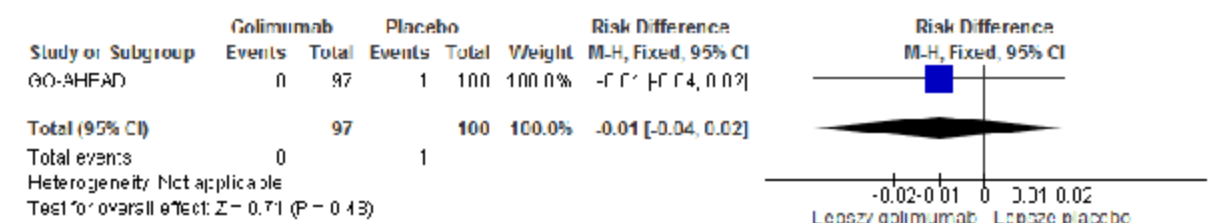
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Kamica żółciowa.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Kamica żółciowa	1	97/100	0,34 [0,01; 8,45]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na

Rys. 41. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Kamica żółciowa (OR).



Rys. 42. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Kamica żółciowa (RD).

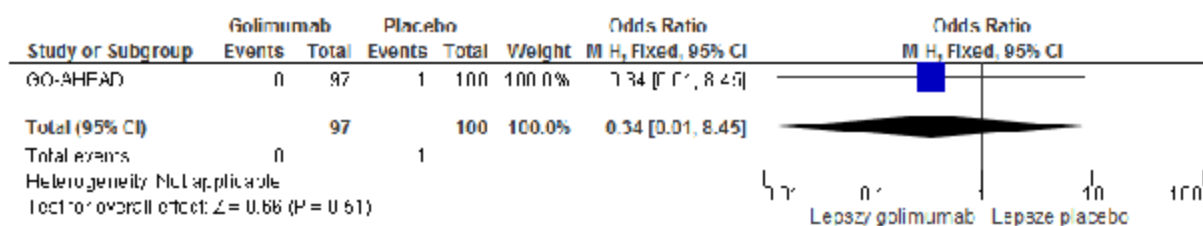
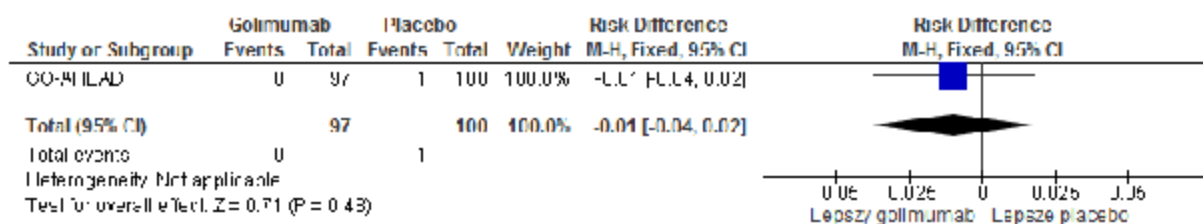


6.1.9 Ból pleców

Częstość występowania bólu pleców była porównywalna w grupach golimumabu i placebo (OR=0,34 [95%CI: 0,01; 8,45], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns; NNH_{16 tyg.}=na).

Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Ból pleców.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ból pleców	1	97/100	0,34 [0,01; 8,45]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na

Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Ból pleców (OR).**Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Ból pleców (RD).**

6.1.10 Poważne infekcje

W badaniu nie raportowano poważnych infekcji.

6.1.11 Aktywna gruźlica

W badaniu nie raportowano aktywnej gruźlicy.

6.1.12 Nowotwory

W badaniu nie raportowano nowotworów.

6.1.13 Poważna nadwrażliwość systemowa

W badaniu nie raportowano poważnej nadwrażliwości systemowej.

6.1.14 Zgon

W badaniu nie raportowano zgonów.

6.2 Golimumab vs certolizumab

W badaniu RAPID-axSpA dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują populację pacjentów z ZZSK oraz chorych z nr-axSpA. Ze względu na brak opublikowanych osobnych danych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA, w analizie nie przeprowadzono pośredniego porównania golimumabu z certolizumabem.

7 Analiza efektywności praktycznej

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 8 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 4.2.

Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną golimumabu w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.7.

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania golimumabu (URPL).

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla golimumabu (EMA).

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących golimumab.

Tab. 78. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących golimumab (dane na lipiec 2017) (EMA European Database of ADR).

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	176	61
Zaburzenia serca	262	111
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	18	0
Zaburzenia ucha i błędnika	41	34
Zaburzenia endokrynologiczne	25	7
Zaburzenia oka	202	122
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	610	319
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 079	926
Zaburzenia wątroby	94	60
Zaburzenia układu immunologicznego	133	109
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 691	919
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	616	630
Nieprawidłowe wyniki badań	337	256
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	113	69
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	749	725
Choroby nowotworowe	499	109

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne
Zaburzenia układu nerwowego	630	308
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	25	14
Problemy związane z produktem	100	257
Zaburzenia psychiczne	167	115
Zaburzenia nerek i układu moczowego	159	64
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	52	35
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	498	245
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	571	279
Sytuacje społeczne	57	42
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	332	274
Zaburzenia naczyniowe	242	146

8.3 Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki

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

- charakterystykę pacjenta (wiek, płeć);
- czynniki ryzyka choroby nowotworowej;
- narażenie na inne immunosupresyjne produkty lub produkty niosące ryzyko wystąpienia nowotworu;
- wskazanie do leczenia blokerami TNF;
- ekspozycję na blokery TNF (czas, dawka);
- rozpoznanie raka (data diagnozy, stadium);
- wyniki biopsji;
- rezultaty złośliwości (zabiegi) (FDA 03.11.2011).

W komunikacie z dnia 07.09.2011 roku FDA zawarła następujące informacje skierowane do pracowników służby zdrowia:

- pacjenci leczeni blokerami TNF α mają zwiększone ryzyko rozwoju poważnych zakażeń z udziałem wielu narządów, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub

zgonu z powodu bakterii, mykobakterii, grzybów, wirusów, pasożytów i innych patogenów oportunistycznych;

- dla całej klasy blokerów TNF α patogeny bakteryjne *Listeria* i *Legionella* zostały dodane do ramki z ostrzeżeniami;
- w grupie pacjentów z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem oraz u pacjentów narażonych na wystąpienie zakażenia, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko oraz korzyści płynące ze stosowania blokerów TNF α ;
- pacjenci powyżej 65 roku życia oraz pacjenci przyjmujący jednocześnie inne leki immunosupresyjne mogą być bardziej narażeni na ryzyko zakażenia;
- przed rozpoczęciem leczenia blokerami TNF α oraz okresowo w trakcie leczenia, pacjent powinien być oceniany pod kątem czynnej gruźlicy oraz przebadany na obecność infekcji utajonej;
- w czasie przyjmowania antagonistów TNF pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkich zakażeń;
- empiryczne leczenie przeciwgrzybicze należy rozważyć u pacjentów z grupy ryzyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych, u których dochodzi do rozwoju ciężkiej choroby ogólnoustrojowej;
- pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać działania niepożądane występujące podczas przyjmowania blokerów TNF α do programu FDA MedWatch (FDA 07.09.2011).

W komunikacie z dnia 18.04.2014 oraz w komunikacie z dnia 14.04.2011 roku FDA zalecała pracownikom służby zdrowia, żeby:

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

- zgłaszali niekorzystne zdarzenia niepożądane występujące podczas przyjmowania blokerów TNF α azatiopryny, i/lub merkaptopuryny do programu FDA MedWatch (FDA 18.04.2011, FDA 14.04.2011).

W komunikacie z dnia 04.08.2009 oprócz informacji wymienionych powyżej dodatkowo informowano pracowników służby zdrowia odnośnie:

- możliwości pojawienia się lub nasilenia łuszczycy w trakcie leczenia blokerami TNF oraz proszono ich, aby informowali pacjentów oraz ich opiekunów na temat objawów łuszczycy (FDA 04.08.2009).

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

- blokery TNF są lekami immunosupresyjnymi. Pacjenci przyjmujący blokery TNF, są narażeni na ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, drożdżycza, aspergiloza, kandydoza, i inne zakażenia oportunistyczne. Pracownicy służby zdrowia powinni być świadomi tych zagrożeń u pacjentów, którzy mieszkają w rejonach endemicznych grzybic;
- pacjenci powinni być ściśle monitorowani w trakcie i po zakończeniu leczenia blokerami TNF, odnośnie rozwoju objawów podmiotowych i ewentualnego ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego w tym gorączki, złego samopoczucia, utraty masy ciała, potów, kaszlu, nudności, nacieków płucnych lub poważnej choroby układowej. Pacjenci, u których wystąpiło zakażenie, powinni przerwać leczenie blokerami TNF i zostać poddani pełnej diagnostyce, która może obejmować ocenę histopatologiczną i cytologiczną, wykrywanie antygenu i miana przeciwciał w surowicy;
- w przypadku pacjentów, którzy przebywają lub podróżują w regionach, w których występują grzybice endemiczne, inwazyjne zakażenia grzybicze należy podejrzewać w przypadku wystąpienia objawów ewentualnego ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego. Decyzja o podaniu empirycznego leczenia przeciwgrzybiczego u tych pacjentów, jeżeli jest to możliwe, powinna być wykonana w porozumieniu ze specjalistami chorób zakaźnych, posiadających doświadczenie w diagnostyce i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- leczenie blokerami TNF może zostać wznowione po wyleczeniu zakażenia. Decyzja o ponownym podaniu blokerów TNF powinna obejmować ponowną ocenę korzyści i ryzyka wynikających ze stosowania blokerów TNF, zwłaszcza u pacjentów, którzy mieszkają w regionach endemicznych grzybic. Jeżeli jest to możliwe, decyzja o ponownym podaniu terapii blokerami TNF oraz czasie trwania leczenia przeciwgrzybiczego powinna zostać podjęta w porozumieniu ze specjalistą chorób zakaźnych (FDA 04.09.2008).

9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania golimumabu w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych. Populację wnioskowaną ograniczono do ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych po niepowodzeniu co najmniej 2 NLPZ - ze względu na dość specyficzną definicję populacji wnioskowanej do analizy włączono badania przeprowadzone w populacji szerszej, bez względu na wcześniej stosowane leczenie. Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznym populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia.

Zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące golimumab z placebo (badanie GO-AHEAD, 1 publikacja). Do badania włączono chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie lub nietolerancją co najmniej 1 NLPZ lub nietolerancją maksymalnej dawki NLPZ przez 30 dni. Okres obserwacji chorych w badaniu wyniósł 16 tygodni.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących golimumab z certolizumabem. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, zakwalifikowano 2 badania (8 publikacji), w tym:

- 1 badanie porównujące stosowanie golimumabu z placebo (GO-AHEAD);
- 1 badanie porównujące stosowanie certolizumabu z placebo (RAPID-axSpA).

Włączone do analizy badania były międzynarodowymi, wieloośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby.

Populację w badaniu GO-AHEAD stanowili chorzy z aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, natomiast w badaniu RAPID-axSpA - chorzy z objawami spondyloartropatii osiowej, w tym z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. W badaniu RAPID-axSpA wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono osobno w populacji chorych z nr-axSpA, spondyloartropatią osiową (axSpA) i ZZSK. Populacja chorych z ax-SpA była zbliżona pod względem charakterystyki początkowej. W grupie certolizumabu 400 mg czas trwania objawów choroby był jednak dłuższy niż w pozostałych grupach (7,3 roku vs 4,8 roku w grupie certolizumabu 200 mg i 4,5 roku w grupie placebo). Wyniki porównania pośredniego przedstawiono osobno dla poszczególnych dawek certolizumabu (200 mg i 400 mg) oraz dla wszystkich dawek łącznie.

W badaniu GO-AHEAD proces randomizacji w badaniach był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup. Wyjątek stanowiła płeć chorych - w grupie golimumabu odsetek mężczyzn wynosił 62,2%, natomiast w grupie placebo - 52,0%.

W badaniach analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Skuteczność i bezpieczeństwo w badaniach oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najbardziej zbliżonych okresów obserwacji, a więc 16 tygodni w badaniu GO-AHEAD oraz 12 tygodni w badaniu RAPID-axSpA, pomimo dostępności wyników randomizowanej fazy badania RAPID-axSpA również dla 24 i 48 tygodniowego okresu obserwacji. Zbliżone okresy obserwacji umożliwiają bardziej wiarygodne porównanie analizowanych terapii.

Brak raportowania zmian od wartości początkowych w przypadku parametrów ciągłych w publikacji z badania GO-AHEAD uniemożliwił przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie tych punktów końcowych. Średnie wartości początkowe w analizowanych grupach były jednak zbliżone, co podnosi wiarygodność porównania na podstawie średnich wartości końcowych.

W badaniu RAPID-axSpA dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują populację pacjentów z ZZSK oraz chorych z nr-axSpA. Ze względu na brak opublikowanych osobnych danych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA, w analizie nie przeprowadzono pośredniego porównania golimumabu z certolizumabem.

Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną golimumabu w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.

10 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Do dnia 17 sierpnia 2017 r. nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej (dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych po niepowodzeniu co najmniej 2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych), a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia.

Zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące golimumab z placebo (badanie GO-AHEAD, 1 publikacja). Do badania włączono chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie lub nietolerancją co najmniej 1 NLPZ lub nietolerancją maksymalnej dawki NLPZ przez 30 dni. Okres obserwacji chorych w badaniu wynosił 16 tygodni.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących golimumab z certolizumabem. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, zakwalifikowano 2 badania (8 publikacji), w tym:

- 1 badanie porównujące stosowanie golimumabu z placebo (GO-AHEAD);
- 1 badanie porównujące stosowanie certolizumabu z placebo (RAPID-axSpA).

W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najbardziej zbliżonych okresów obserwacji, a więc 16 tygodni w badaniu GO-AHEAD oraz 12 tygodni w badaniu RAPID-axSpA.

Badania włączone do analizy charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością (4 pkt. w skali Jadad). W badaniach nie opisano metod zaślepienia próby.

W badaniach analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Skuteczność i bezpieczeństwo w badaniach oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W badaniu GO-AHEAD wykazano większą skuteczność golimumabu w porównaniu z placebo w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią ASAS20 (OR=3,70 [95%CI: 2,04; 6,70], $p<0,0001$), odpowiedzią ASAS40 (OR=4,38 [95%CI: 2,37; 8,11], $p<0,00001$), częściową odpowiedzią ASAS (OR=2,24 [95%CI: 1,16; 4,35], $p=0,02$) i odpowiedzią BASDAI 50 (OR=3,33 [95%CI: 1,85; 5,99], $p<0,0001$). Wykazano istotnie statystycznie lepszą końcową ocenę aktywności choroby według kryteriów ASDAS (MD=-0,93 pkt [95%CI: -1,26; -0,60], $p<0,00001$) i BASDAI (MD=-1,75 pkt [95%CI: -2,50; -1,00], $p<0,00001$) w grupie golimumabu oraz istotnie statystycznie lepszą końcową ocenę sprawności fizycznej według kryteriów BASFI (MD=-1,37 pkt [95%CI: -2,13; -0,61], $p=0,0004$), ruchomości w skali BASMI (MD=-0,49 pkt [95%CI: -0,85; -0,13], $p=0,008$),

objawów zapalenia według kryteriów SPARCC (MD=-7,11 pkt [95%CI: -10,70; -3,52], p=0,0001) i zapalenia przyczepów ścięgniętych w skali MASES (MD=-0,80 pkt [95%CI: -1,67; 0,07], p=0,07). Stosowanie golimumabu związane było z uzyskaniem istotnie statystycznie mniejszego końcowego stężenia białka C-reaktywnego (MD=-0,63 mg/dl [95%CI: -1,01; -0,25], p=0,001) oraz istotnie statystycznie lepszej końcowej oceny jakości życia (SF-36 funkcjonowanie fizyczne: MD=5,10 pkt [95%CI: 2,25; 7,95], p=0,0005; SF-36 funkcjonowanie psychiczne: MD=3,98 pkt [95%CI: 0,69; 7,27], p=0,02; EQ-5D: MD=0,14 pkt [95%CI: 0,06; 0,22], p=0,001; ASQoL: MD=-3,00 pkt [95%CI: -4,44; -1,56], p<0,0001) i oceny bólu pleców w skali VAS (MD=-1,97 pkt [95%CI: -2,82; -1,12], p<0,00001).

Profil bezpieczeństwa golimumabu był porównywalny do obserwowanego w grupie placebo. Wykazano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=0,79 [95%CI: 0,45; 1,39], p=ns), poważnych zdarzeń niepożądanych (OR=0,51 [95%CI: 0,05; 5,72], p=ns), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=0,76 [95%CI: 0,35; 1,65], p=ns) oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (OR=2,08 [95%CI: 0,19; 23,37], p=ns). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstościami występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w publikacji z badania GO-AHEAD.

Po ukończeniu 16 tygodniowej fazy randomizowanej badania GO-AHEAD chorzy byli włączeni do przedłużonej obserwacji przeprowadzonej bez zaślepienia, w której wszystkim uczestnikom podawano golimumab w dawce 50 mg co 4 tygodnie przez 36 tygodni oraz obserwowano pod kątem bezpieczeństwa przez kolejne 8 tygodni (łącznie 44 tygodnie przedłużonej fazy badania). Spośród 197 chorych leczonych w fazie randomizowanej, 189 zostało włączonych do przedłużonej obserwacji. W przedłużonej fazie badania nie obserwowano istotnych różnic w zakresie rodzaju i częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami chorych stosujących golimumab i placebo w ramach fazy randomizowanej (van der Heijde 2015). W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane w ramach przedłużonej fazy badania GO-AHEAD.

Tab. 79. zdarzenia niepożądane raportowane w ramach przedłużonej fazy badania GO-AHEAD (van der Heijde 2015).

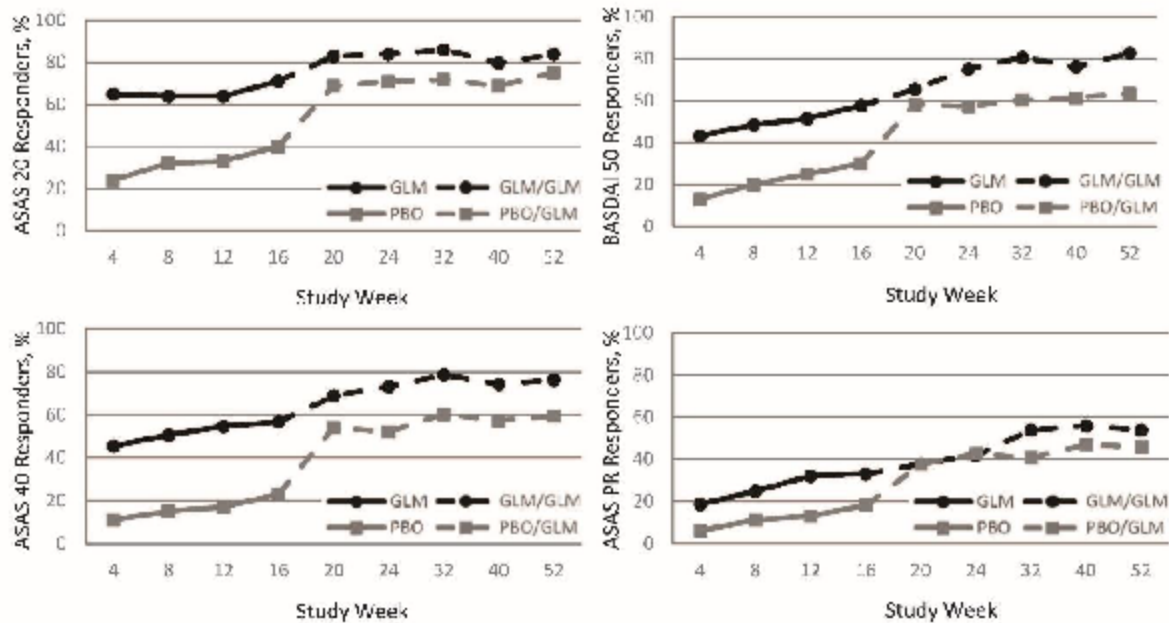
Zdarzenie niepożądane, n (%)	GOL/GOL,* N=93	PLA/GOL,** N=96	Łącznie, N=189
Zdarzenia niepożądane łącznie	39 (41,9)	52 (54,2)	91 (48,1)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem***	12 (12,9)	16 (16,7)	28 (14,8)
Zapalenie nosogardzieli	2 (2,2)	3 (3,1)	5 (2,6)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	2 (2,2)	2 (2,1)	4 (2,1)
Ból głowy	2 (2,2)	2 (2,1)	4 (2,1)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	1 (1,1)	2 (2,1)	3 (1,6)
Poważne zdarzenia niepożądane	2 (2,2)	3 (3,1)	5 (2,6)
Zgon	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* chorzy leczeni golimumabem w fazie randomizowanej badania; ** chorzy leczeni placebo w fazie randomizowanej badania; *** pokazano zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 3 chorych w badaniu.

W fazie przedłużonej obserwowano istotną poprawę w zakresie odsetków odpowiedzi według kryteriów ASAS20, ASAS40, BASDAI50, ASAS PR u chorych, którzy byli randomizowani do grupy placebo i otrzymywali golimumab w ramach fazy przedłużonej. Obserwowane odsetki chorych z odpowiedzią były jednak niższe niż u chorych randomizowanych do grupy golimumabu i przyjmujących golimumab w ramach fazy przedłużonej (patrz poniższy rysunek).

Rys. 45. Odsetki odpowiedzi w kolejnych punktach czasowych obserwowane w fazie randomizowanej i fazie przedłużonej badania GO-AHEAD (van der Heijde 2015).

Figure. Proportion of Responders Over Time by Efficacy Endpoint and Treatment Group in the GO-AHEAD OLE*



*DB study (up to week 16): GLM, n=97; PBO, n=100. OLE (weeks 20 to 52): GLM/GLM, n=93; PBO/GLM, n=96. At weeks 16, 20, 24, and 32, the number of responders in the GLM/GLM group was 69, 77, 78, and 80, respectively.

Pośrednie porównanie golimumabu z certolizumabem przeprowadzone na podstawie badań GO-AHEAD (golimumab vs placebo) i RAPID-axSpA (certolizumab vs placebo) wykazało porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, a więc w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie (GOL vs CER łącznie: ASAS20: OR=1,59 [95%CI: 0,64; 3,97], p=ns; ASAS40: OR=0,92 [95%CI: 0,32; 2,65], p=ns; ASAS PR: OR=0,35 [95%CI: 0,09; 1,44], p=ns; BASDAI 50: OR=0,67 [95%CI: 0,24; 1,90], p=ns), oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS (GOL vs CER łącznie: MD=0,27 pkt [95%CI: -0,18; 0,72], p=ns), oceny aktywności choroby według kryteriów BASDAI (GOL vs CER łącznie: MD=-0,15 pkt [95%CI: -1,15; 0,85], p=ns), oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (GOL vs CER łącznie: MD=0,43 pkt [95%CI: -0,61; 1,47], p=ns), oceny ruchomości w skali BASMI (GOL vs CER łącznie: MD=0,01 pkt [95%CI: -0,93; 0,95], p=ns) oraz oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC (GOL vs CER łącznie: MD=3,39 pkt [95%CI: -4,68; 11,46], p=ns).

Ze względu na brak opublikowanych osobnych wyników dotyczących bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA w badaniu RAPID-axSpA, w analizie nie przeprowadzono pośredniego porównania golimumabu z certolizumabem pod kątem

bezpieczeństwa. Obserwowane zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupach chorych stosujących golimumab i placebo potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa leku.

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej opisanymi w opracowaniu wtórnym AWMMSG 2016 (patrz rozdz. 4.1.2) skuteczność inhibitorów TNF- α (golimumabu, adalimumabu, certalizumabu i etanerceptu) jest zbliżona, natomiast zgodnie z wnioskami *The Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) profil bezpieczeństwa golimumabu jest spójny z profilem pozostałych inhibitorów TNF- α (AWMSG 2016).

Pomimo braku odnalezienia badań przeprowadzonych specyficznie we wnioskowanej populacji (dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych po niepowodzeniu co najmniej 2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych), należy zaznaczyć, że populacja chorych włączonych do badania GO-AHEAD była zbliżona do wnioskowanej - do badania włączono chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie lub nietolerancją co najmniej 1 NLPZ lub nietolerancją maksymalnej dawki NLPZ przez 30 dni.

Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną golimumabu w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.

Golimumab w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych zalecany jest m. in. w wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* z 2017 roku (NICE 2017) i rekomendowany przez *Scottish Medicines Consortium* (SMC Recommendation 2016) i *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG Recommendation 2016).

11 Wyniki końcowe

Do dnia 17 sierpnia 2017 r. nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej (dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych po niepowodzeniu co najmniej 2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych), a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia.

Zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące golimumab z placebo (badanie GO-AHEAD, 1 publikacja). Do badania włączono chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie lub nietolerancją co najmniej 1 niesteroidowego leku przeciwzapalnego lub nietolerancją maksymalnej dawki niesteroidowego leku przeciwzapalnego przez 30 dni. Okres obserwacji chorych w badaniu wynosił 16 tygodni.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących golimumab z certolizumabem. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, zakwalifikowano 2 badania (8 publikacji), w tym:

- 1 badanie porównujące stosowanie golimumabu z placebo (GO-AHEAD);
- 1 badanie porównujące stosowanie certolizumabu z placebo (RAPID-axSpA).

W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najbardziej zbliżonych okresów obserwacji, a więc 16 tygodni w badaniu GO-AHEAD oraz 12 tygodni w badaniu RAPID-axSpA.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z placebo, na podstawie badania GO-AHEAD wykazała:

- **w analizie skuteczności:**
 - w grupie golimumabu obserwowano istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo odsetek chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS20 (OR=3,70 [95%CI: 2,04; 6,70], $p<0,0001$; RD=0,31 [95%CI: 0,18; 0,44], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 6]);
 - odsetek chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40 był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu niż w grupie placebo (OR=4,38 [95%CI: 2,37, 8,11], $p<0,00001$; RD=0,34 [95%CI: 0,21, 0,47], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5]);
 - stosowanie golimumabu związane było z istotnie uzyskaniem statystycznie większego odsetka chorych z częściową odpowiedzią ASAS (ASAS PR; OR=2,24 [95%CI: 1,16; 4,35], $p=0,02$; RD=0,15 [95%CI: 0,03; 0,27], $p=0,01$; NNT_{16 tyg.}=7 [95%CI: 4; 34]);
 - w grupie golimumabu obserwowano istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo odsetek chorych z odpowiedzią według kryteriów BASDAI 50

(OR=3,33 [95%CI: 1,85; 5,99], $p < 0,0001$; RD=0,29 [95%CI: 0,15; 0,42], $p < 0,0001$; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 7]);

- o wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie wyniku końcowego oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS w porównaniu do placebo (MD=-0,93 pkt [95%CI: -1,26; -0,60], $p < 0,00001$);
- o w grupie golimumabu wynik końcowy oceny aktywności choroby w skali BASDAI był istotnie statystycznie lepszy niż w grupie placebo (MD=-1,75 pkt [95%CI: -2,50; -1,00], $p < 0,00001$);
- o wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie wyniku końcowego oceny sprawności fizycznej według kryteriów BASFI w porównaniu do placebo (MD=-1,37 pkt [95%CI: -2,13; -0,61], $p = 0,0004$);
- o w grupie golimumabu wynik końcowy oceny ruchomości w skali BASMI był istotnie statystycznie lepszy niż w grupie placebo (MD=-0,49 pkt [95%CI: -0,85; -0,13], $p = 0,008$);
- o wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie wyniku końcowego oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC w porównaniu do placebo (MD=-7,11 pkt [95%CI: -10,70; -3,52], $p = 0,0001$);
- o w grupie golimumabu obserwowano istotnie statystycznie mniejsze końcowe stężenie białka C-reaktywnego niż w grupie placebo (MD=-0,63 mg/dl [95%CI: -1,01; -0,25], $p = 0,001$);
- o końcowa ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych w skali MASES była lepsza w grupie golimumabu niż w grupie placebo, jednak wynik porównania nie osiągnął istotności statystycznej (MD=-0,80 pkt [95%CI: -1,67; 0,07], $p = 0,07$);
- o wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie wyniku końcowego oceny bólu pleców w skali VAS w porównaniu do placebo (MD=-1,97 pkt [95%CI: -2,82; -1,12], $p < 0,00001$);
- o stosowanie golimumabu związane było z istotnie statystycznie lepszą końcową oceną jakości życia niż stosowanie placebo (SF-36 funkcjonowanie fizyczne: MD=5,10 pkt [95%CI: 2,25; 7,95], $p = 0,0005$; SF-36 funkcjonowanie psychiczne: MD=3,98 pkt [95%CI: 0,69; 7,27], $p = 0,02$; EQ-5D: MD=0,14 pkt [95%CI: 0,06; 0,22], $p = 0,001$; ASQoL: MD=-3,00 pkt [95%CI: -4,44; -1,56], $p < 0,0001$);

• **w analizie bezpieczeństwa:**

- o częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach golimumabu i placebo (OR=0,79 [95%CI: 0,45; 1,39], $p = ns$; RD=0,88 [95%CI: 0,64; 1,20], $p = ns$; NNH_{16 tyg.}=na);
- o stosowanie golimumabu i placebo było związane ze zbliżonymi częstościami występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=0,76 [95%CI: 0,35; 1,65], $p = ns$; RD=-0,04 [95%CI: -0,14; 0,06], $p = ns$; NNH_{16 tyg.}=na);
- o poważne zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżonymi częstościami w grupach golimumabu i placebo (OR=0,51 [95%CI: 0,05; 5,72], $p = ns$; -0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], $p = ns$; NNH_{16 tyg.}=na);

- o częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia była porównywalna w grupach golimumabu i placebo (OR=2,08 [95%CI: 0,19; 23,37], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{16 tyg.}=na);
- o stosowanie golimumabu i placebo było związane ze zbliżonymi częstościami występowania zaburzeń skóry i tkanki podskómej (OR=1,80 [95%CI: 0,63; 5,16], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,03; 0,12], p=ns; NNH_{16 tyg.}=na);
- o częstość występowania zgonu płodu u partnerki była porównywalna w grupach golimumabu i placebo (OR=3,12 [95%CI: 0,13; 77,63], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{16 tyg.}=na);
- o kamica żółciowa występowała ze zbliżonymi częstościami w grupach golimumabu i placebo (OR=0,34 [95%CI: 0,01; 8,45], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns; NNH_{16 tyg.}=na);
- o częstość występowania bólu pleców była porównywalna w grupach golimumabu i placebo (OR=0,34 [95%CI: 0,01; 8,45], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns; NNH_{16 tyg.}=na).

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z certolizumabem, na podstawie badań GO-AHEAD (golimumab vs placebo) i RAPID-axSpA (certolizumab vs placebo) wykazała:

- **w analizie skuteczności:**

- o wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS20 (GOL vs CER 200 mg: OR=1,74 [95%CI: 0,63; 4,77], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,11; 0,35], p=ns; GOL vs CER 400 mg: OR=1,46 [95%CI: 0,54; 3,97], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,15; 0,31], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=1,59 [95%CI: 0,64; 3,97], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,11; 0,31], p=ns);
- o porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40 (GOL vs CER 200 mg: OR=0,91 [95%CI: 0,29; 2,83], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,20; 0,24], p=ns; GOL vs CER 400 mg: OR=0,94 [95%CI: 0,31; 2,87], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,18; 0,24], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=0,92 [95%CI: 0,32; 2,65], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,16; 0,22], p=ns);
- o na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie odsetka chorych z remisją częściową według kryteriów ASAS (GOL vs CER 200 mg: OR=0,36 [95%CI: 0,08; 1,61], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,26; 0,12], p=ns; GOL vs CER 400 mg: OR=0,34 [95%CI: 0,08; 1,49], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,27; 0,11], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=0,35 [95%CI: 0,09; 1,44], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,24; 0,08], p=ns);
- o porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią BASDAI 50 (GOL vs CER 200 mg: OR=0,63 [95%CI: 0,21; 1,94], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,28;

0,18], p=ns; GOL vs Cer 400 mg: OR=0,71 [95%CI: 0,24; 2,15], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,24; 0,20], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=0,67 [95%CI: 0,24; 1,90], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,23; 0,17], p=ns);

- o porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie wyniku końcowego oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS (GOL vs CER 200 mg: MD=0,37 pkt [95%CI: -0,18; 0,92], p=ns; GOL vs CER 400 mg: MD=0,27 pkt [95%CI: -0,27; 0,81], p=ns; GOL vs CER łącznie: MD=0,27 pkt [95%CI: -0,18; 0,72], p=ns);
- o na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie wyniku końcowego oceny aktywności choroby w skali BASDAI (GOL vs CER 200 mg: MD=-0,15 pkt [95%CI: -1,34; 1,04], p=ns; GOL vs CER 400 mg: MD=-0,15 pkt [95%CI: -1,35; 1,05], p=ns; GOL vs CER łącznie: MD=-0,15 pkt [95%CI: -1,15; 0,85], p=ns);
- o wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie wyniku końcowego oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (GOL vs CER 200 mg: MD=0,63 pkt [95%CI: -0,64; 1,90], p=ns; GOL vs CER 400 mg: MD=0,33 pkt [95%CI: -0,92; 1,58], p=ns; GOL vs CER łącznie: MD=0,43 pkt [95%CI: -0,61; 1,47], p=ns);
- o wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie wyniku końcowego oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI (GOL vs CER 200 mg: MD=0,21 pkt [95%CI: -0,46; 0,88], p=ns; GOL vs CER 400 mg: MD=-0,09 pkt [95%CI: -0,79; 0,61], p=ns; GOL vs CER łącznie: MD=0,01 pkt [95%CI: -0,54; 0,56], p=ns);
- o porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie wyniku końcowego oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC (GOL vs CER łącznie: MD=3,39 pkt [95%CI: -4,68; 11,46], p=ns);

- **w analizie bezpieczeństwa:**

- o w badaniu RAPID-axSpA dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują populację pacjentów z ZZSK oraz chorych z nr-axSpA. Ze względu na brak opublikowanych osobnych danych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA, w analizie nie przeprowadzono pośredniego porównania golimumabu z certolizumabem.

12 Wnioski

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej (dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych po niepowodzeniu co najmniej 2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych), a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia.

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie golimumabu z placebo (badanie GO-AHEAD).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących golimumab z certolizumabem. Porównanie pośrednie możliwe było poprzez GO-AHEAD (golimumab vs placebo) i RAPID-axSpA (certolizumab vs placebo). Pomimo naturalnych ograniczeń porównania pośredniego takie podejście stanowi jedyną możliwość porównania golimumabu z certolizumabem.

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w porównaniu z placebo w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie, oceny aktywności choroby, oceny sprawności fizycznej, oceny ruchomości, oceny objawów zapalenia, stężenia białka C-reaktywnego, oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych, oceny bólu pleców oraz oceny jakości życia chorych, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, przy czym powinny być interpretowane ostrożnie ze względu na typ porównania.

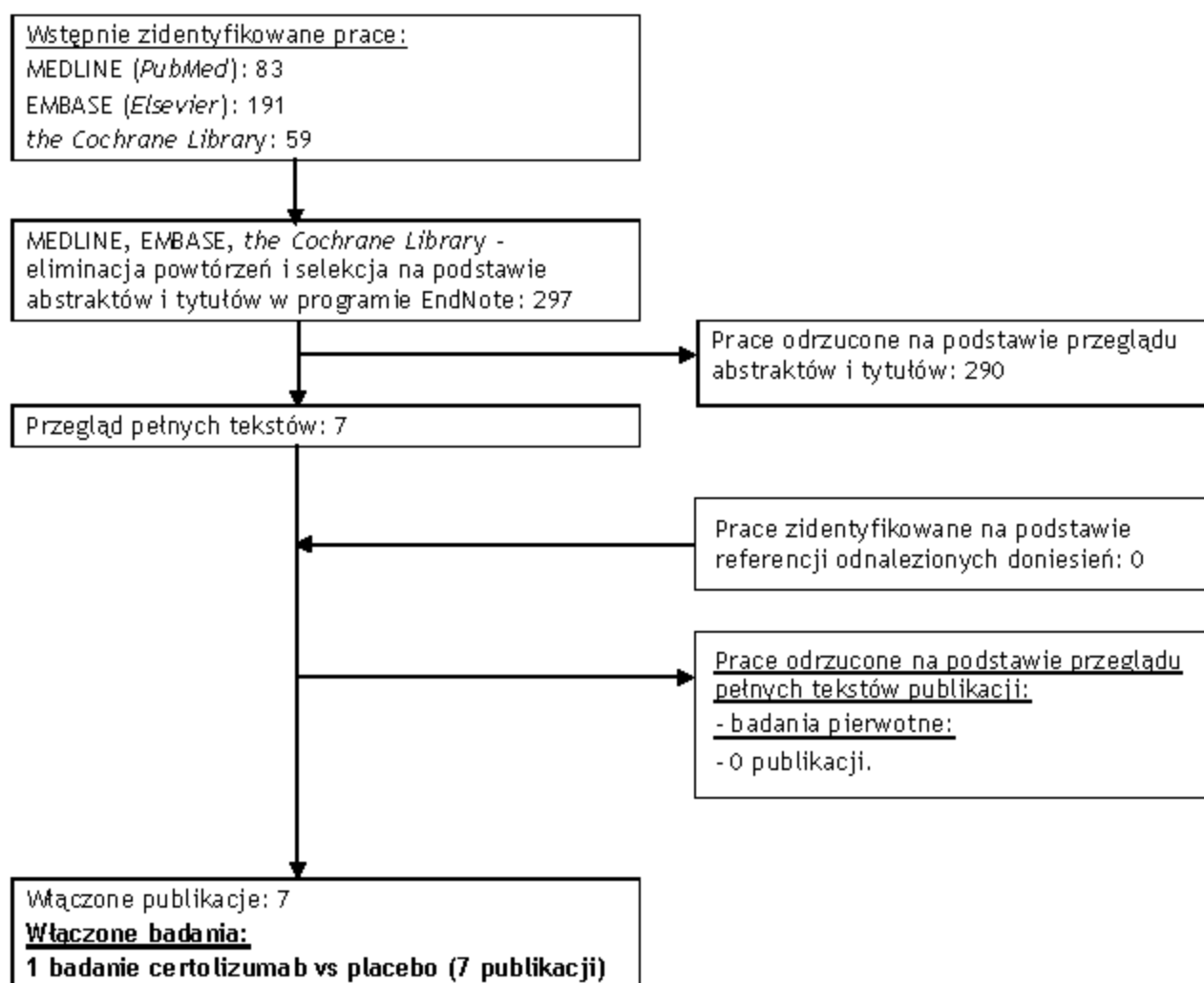
Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, golimumab może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności do certolizumabu oraz korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania.

Wprowadzenie finansowania golimumabu zapewni dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, zalecanej m. in. w wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* z 2017 roku (NICE 2017) i rekomendowanej przez *Scottish Medicines Consortium* (SMC Recommendation 2016) i *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG Recommendation 2016).

13 Aneks

13.1 Wyniki wyszukiwania badań - porównanie pośrednie

Rys. 46. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych do porównania pośredniego golimumabu z certolizumabem (diagram QUOROM/PRISMA).



13.2 Arkusze oceny badania wg Jadad

Tab. 80. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)			

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996;17:1-12.

13.3 Arkusze oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- 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 nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - 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
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;

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

13.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR

Tab. 81. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori?</p> <p>Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</p> <p>Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu.</p> <p><i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</p> <p>Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register / Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</p> <p><i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).</p> <p><i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</p> <p><i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest</i></p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</p>
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</p> <p><i>Uwaga: np.: "wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu", w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi²). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. publication bias)?</p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p>Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 12.05.2017 r.]

13.5 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z certalizumabem korzystano z metody Buchera, wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru OR):

1. oszacowanie ilorazu szans (OR) wystąpienia poszczególnych punktów oceny skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie w obu badaniach;
2. oszacowanie różnicy logarytmów ilorazu szans;
3. oszacowanie wyników OR przy użyciu funkcji eksponentialnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:

$$\text{sqrt}((1/n_INTERWENCJA - 1/N_INTERWENCJA) + (1/n_KOMPARATOR_POSR - 1/N_KOMPARATOR_POSR));$$

5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:

$$\text{sqrt}((1/n_KOMPARATOR_2 - 1/N_KOMPARATOR_2) + (1/n_KOMPARATOR_POSR - 1/N_KOMPARATOR_POSR));$$

6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;
7. 95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości $1,96*SE$ od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

13.6 Spis badań włączonych

Tab. 82. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania bezpośre dnie		
1	GO-AHEAD	Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, Berd Y, Bergman G, Curtis S, Tzontcheva A, Huyck S, Weng HH. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2015 Oct;67(10):2702-12.
Badania włączone do porównania pośre dniego		
1	RAPID-axSpA	<p>Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2014 Jan;73(1):39-47.</p> <p>Braun J., Baraliakos X., Hermann K.-G., Landewé R., Machado P.M., Maksymowych W.P., Davies O., Hoepken B., Nurminen T., Stach C., Van Der Heijde D. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks of treatment on inflammation of the spine and sacroiliac joints, as measured by MRI, and the association between clinical and MRI outcomes in patients with axial spondyloarthritis. <i>RMD Open</i> 2017 3:1 Article Number e000430.</p> <p>Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including nonradiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2014 Aug 6;16(4):R164. doi: 10.1186/ar4680.</p> <p>Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, Davies O, Bartz H, Hoepken B, Nurminen T, Deodhar A. Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2016 Jun;68(6):838-44.</p> <p>Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, Landewé R. Impact of Certolizumab Pegol on Patient-Reported Outcomes in Patients With Axial Spondyloarthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2015 Oct;67(10):1475-80.</p> <p>Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Braun J, Deodhar A, Kivitz A, Walsh J, Hoepken B, Nurminen T, Maksymowych WP. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2015 Mar;67(3):668-77.</p> <p>van der Heijde D, Dougados M, Landewé R, Sieper J, Maksymowych WP, Rudwaleit M, Van den Bosch F, Braun J, Mease PJ, Kivitz AJ, Walsh J, Davies O, Bauer L, Hoepken B, Peterson L, Deodhar A. Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA.</p>
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Palazzi 2016	Palazzi C, D'angelo S, Gilio M, Leccese P, Padula A, Olivieri I. Golimumab for the treatment of axial spondyloarthritis. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2017 Jan;17(1):129-133.
2	Sepriano 2017	Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewé R, Van den Bosch F, Falzon L, Ramiro S. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/ EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. <i>RMD Open.</i> 2017 Jan 27;3(1):e000396.
3	AWMSG 2016	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Golimumab (Simponi®) 50 mg solution for injection in prefilled pen, 50 mg solution for injection in prefilled syringe and 100 mg solution for injection in prefilled pen. Reference number: 1562. July 2016.

13.7 Spis badań wykluczonych

Tab. 83. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Skuteczność praktyczna		
1	Ciurea A, Scherer A, Weber U, Exer P, Bernhard J, Tamborrini G, Riek M, Müller RB, Weiss B, Nissen MJ, Kissling R, Michel BA, Finckh A; Rheumatologists of Swiss Clinical Quality Management Program for Axial Spondyloarthritis. Impaired response to treatment with tumour necrosis factor α inhibitors in smokers with axial spondyloarthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016 Mar;75(3):532-9.	Brak wyników w analizowanej populacji
2	Glintborg B, Sørensen IJ, Østergaard M, Dreyer L, Mohamoud AA, Krogh NS, Hendricks O, Andersen LS, Raun JL, Kowalski MR, Danielsen L, Pelck R, Nordin H, Pedersen JK, Kraus DG, Christensen SR, Hansen IM, Esbesen J, Schlemmer A, Loft AG, Al Chaer N, Salomonsen L, Hetland ML. Ankylosing Spondylitis versus Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Comparison of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Effectiveness and Effect of HLA-B27 Status. An Observational Cohort Study from the Nationwide DANBIO Registry. <i>J Rheumatol.</i> 2017 Jan;44(1):59-69.	Brak wyników w analizowanej populacji
3	Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Glintborg B, Jacobsson LT, Kristensen LE, Feltelius N, Hetland ML, Asking J; ARTIS Study Group, For the DANBIO Study Group. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017 Jan;76(1):105-111.	Brak wyników dla analizowanej interwencji
4	Kim HW, Kwon SR, Jung KH, Kim SK, Baek HJ, Seo MR, Bang SY, Lee HS, Suh CH, Jung JY, Son CN, Shim SC, Lee SH, Lee SG, Lee YA, Lee EY, Kim TH, Kim YG; Korean Society of Spondyloarthritis Research. Safety of Resuming Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Ankylosing Spondylitis Patients Concomitant with the Treatment of Active Tuberculosis: A Retrospective Nationwide Registry of the Korean Society of Spondyloarthritis Research. <i>PLoS One.</i> 2016 Apr 21;11(4):e0153816.	Brak wyników w analizowanej populacji
5	Martinez-Cutillas J, Alerany-Pardo C, Borrás-Blasco J, Broto-Sumalla A, Burgos-SanJosé A, Climent-Bolta C, Escudero-Vilaplana V, Fernández-Fuente MA, Ferrit-Martin M, Gómez-Germá P, Martínez-Sesmero JM, Mayorga-Pérez J, Menchén-Viso B, Merino-Alonso J, Polache-Vengud J, Sánchez-Guerrero A. The use of adalimumab, etanercept, golimumab and infliximab in rheumatic pathologies: variation between label dosage and real-world use. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2015;15(5):851-8.	Brak wyników w analizowanej populacji

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
6	Pavelka K, Fojtíková M, Hejduk K. Efficacy of the first and subsequent courses of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis - results from the Czech National Register ATTRA. <i>Reumatologia</i> 2012; 50, 4: 294-306.	Brak wyników w analizowanej populacji
7	Svedbom A, Storck C, Kachroo S, Govoni M, Khalifa A. Persistence with golimumab in immune-mediated rheumatic diseases: a systematic review of real-world evidence in rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. <i>Patient Prefer Adherence</i> . 2017 Apr 7;11:719-729.	Brak wyników w analizowanej populacji
8	Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients--baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2015 Dec 24;17:378.	Brak wyników w analizowanej populacji
Opracowania wtórne		
1	Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A meta-analysis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2015) 74:6 (1241-1248).	Brak wyników dla analizowanej interwencji w analizowanej populacji
2	Chen Y, Sun J, Yang Y, Huang Y, Liu G. Malignancy risk of anti-tumor necrosis factor alpha blockers: an overview of systematic reviews and meta-analyses. <i>Clin Rheumatol</i> . 2016 Jan;35(1):1-18.	Niewłaściwa populacja
3	Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, Moe-Byrne T, Fox D, Marzo-Ortega H, Kay L, Woolacott N, Palmer S. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2016 Feb;20(9):1-334.	Brak wyników dla analizowanej interwencji w analizowanej populacji
4	Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, Retamozo S, Bové A, Bosch X, Sanchez-Tapias JM, Forn X, Ramos-Casals M; BIOGEAS Study Group. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2011 Nov;90(6):359-71.	Niewłaściwa interwencja i populacja
5	Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis DK, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershman S, Cameron C, Lunn MPT, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. <i>Cochrane</i>	Niewłaściwa interwencja i populacja

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.	
6	Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, Lula S, Hawes C, Kola B, Marshall L. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. <i>BioDrugs</i> . 2017 Jun 13. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8. [Epub ahead of print]	Brak wyników dla analizowanej interwencji w analizowanej populacji
7	Toussirot E, Vauchy C, Binda D, Michel F. Golimumab in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: a review of clinical trials. <i>Drug Des Devel Ther</i> . 2016 Jul 1;10:2087-94.	Brak cech przeglądu systematycznego

13.8 Skale i kwestionariusze stosowane w badaniach

Wskaźnik ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) zaprojektowany został do mierzenia aktywności ZZSK (lecz można używać go również w przypadku nr-axSpA). Uwzględnia on między innymi poziom stanu zapalnego wyrażony zazwyczaj stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) we krwi (ASDAS-CRP; rzadziej stosowana jest wersja uwzględniająca szybkość sedymentacji erytrocytów - ASDAS-ESR) (ASDAS):

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

Wszystkie zmienne w powyższym wzorze poza stężeniem CRP wyrażone są w skali VAS 1-10 cm lub w 10-punktowej skali numerycznej).

Ocena w skali ASDAS < 1,3 pkt. oznacza nieaktywną postać choroby - ASDAS ID (ang. *ASDAS inactive disease*).

Zmniejszenie ASDAS co najmniej o 1,1 oznacza klinicznie istotną poprawę, natomiast zmniejszenie ASDAS co najmniej o 2 punkty - znaczną poprawę (*Medycyna Praktyczna ASDAS*).

Wskaźnik BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) jest narzędziem służącym do oceny aktywności choroby (ZZSK i nr-axSpA). Wskaźnik BASDAI zawiera się w skali od 0 do 10 pkt. lub od 0 do 10 cm. Oblicza się go na podstawie odpowiedzi udzielonych na 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia. Każde z pytań oceniane jest w oparciu o skalę NRS od 0 pkt. - brak do 10 pkt - bardzo wysokie natężenie (Sieper 2009; *Medycyna Praktyczna BASDAI*).

Pytania dla BASDAI:

- Q1: Jak ocenilibyś/ocenilibyś ogólny poziom zmęczenia/męczliwości, których doświadczasz?
- Q2: Jak ocenilibyś/ocenilibyś ogólne nasilenie bólu w obrębie szyi, pleców i bioder?
- Q3: Jak ocenilibyś/ocenilibyś ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy i biodra?
- Q4: Jak ocenilibyś/ocenilibyś ogólny dyskomfort związany z wrażliwością na dotyk lub ucisk któregośkolwiek regionu ciała?
- Q5: Jak ocenilibyś/ocenilibyś ogólny poziom sztywności porannej w chwili przebudzenia?
- Q6: Jak długo trwa uczucie sztywności porannej od momentu przebudzenia (od 0 do 120 min).

$BASDAI = (Q1+Q2+Q3+Q4 + (Q5+Q6) / 2) / 5$

BASDAI 50 oznacza 50% poprawę wyniku BASDAI.

Wskaźnik oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; w skali od 0 do 10 punktów lub cm) oblicza się korzystając z 10 pytań odnoszących się do stopnia sprawności przy wykonywaniu określonych czynności. Każdą czynność ocenia się w oparciu o skalę VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 - brak możliwości wykonania aktywności) (Sieper 2009).

Zadania oceniane w BASFI:

- Samodzielne (bez pomocy innej osoby lub sprzętu pomocniczego) założenie skarpet lub rajstop.
- Schylenie się do przodu (od pasa) i samodzielne podniesienie długopisu z podłogi.
- Samodzielne sięgnięcie do wysoko umieszczonej półki.
- Samodzielne wstanie z krzesła pozbawionego podłokietników bez pomocy rąk.
- Samodzielne powstanie z pozycji leżącej na plecach bez żadnej pomocy.
- Samodzielne (bez podparcia) stanie przez 10 minut bez uczucia dyskomfortu.
- Samodzielne wejście po 12-15 stopniach schodków, stawiając jedną nogę na każdym stopniu (bez użycia poręczy lub innych pomocy).
- Spoglądanie przez ramię bez konieczności odwracania całego ciała.
- Wykonywanie czynności wymagających wysiłku fizycznego (np.: fizjoterapia, uprawianie ćwiczeń gimnastycznych, prac w ogrodzie).
- Czynności dnia codziennego w domu i w pracy.

Wskaźnik BASFI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 10 zadań (pytań).

Indeks BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) służy do oceny ruchomości kręgosłupa. Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej lub 10-centymetrowej, liniowej skali, gdzie 0 - nieograniczona ruchomość, a 10 - duże ograniczenie ruchomości. Na ocenę BASMI składają się następujące testy ruchomości kręgosłupa (Sieper 2009):

- odległość tragus-ściana,
- skłon do przodu,
- rotacja szyi,
- zgięcie boczne kręgosłupa,
- odległość międzykostkowa.

Wskaźnik BASMI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 5 testów.

Wskaźnik MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych w spondyloartropatii, w tym w łuszczycowym zapaleniu stawów. Wskaźnik MASES oceniany jest w 13-punktowej skali. Wyższy wynik oznacza gorszy stan zdrowia (Heuft-Dorenbosch 2003; MASES Score; Rheuma Charite MASES Score).

W **kryteriach odpowiedzi ASAS** bierze się pod uwagę: całkowitą ocenę stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny. **ASAS 20 i 40** oznacza odpowiednio 20- i 40-procentową poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów, np. ASAS 20 oznacza:

- poprawę o $\geq 20\%$ i bezwzględną poprawę o ≥ 10 mm na skali 0-100 mm (lub o ≥ 1 jednostkę na skali 0-10) w co najmniej 3 z 4 domen:
 - ogólnej oceny stanu zdrowia dokonanej przez chorego,
 - oceny bólu (średnia z ogólnego bólu i bólu nocnego),
 - stanu czynnościowego (określane przez BASFI),
 - zapalenia (na podstawie BASDAI, średnia z dwóch ostatnich VAS zawierających sztywność poranną);

przy braku pogorszenia w pozostałej domenie (Przegląd Reumatologiczny).

Skala SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) służy do oceny objawów zapalenia na podstawie wyniku rezonansu magnetycznego. Ocenia się obecność zapalenia w 16 różnych miejscach. Maksymalny wynik kwestionariusza to 16 pkt. Wyższy wynik odzwierciedla bardziej zaawansowaną chorobę (Zahiroglu 2014).

Kwestionariusz SF-36 (ang. *the Short Form - 36 Health Survey Questionnaire*) jest standaryzowaną ankietą służącą do mierzenia HRQL.

Ankieta SF-36 składa się z 36 pytań. Pytania te służą do oceny 8 skal, takich jak:

- funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*, PF),
- rola ograniczeń fizycznych (ang. *role functioning*, RF),
- ból fizyczny (ang. *bodily pain*, BP),
- ogólne zdrowie (ang. *general health*, GH),
- witalność (ang. *vitality*, VT),
- funkcjonowanie społeczne (ang. *social functioning*, SF),
- rola ograniczeń emocjonalnych (ang. *emotional role functioning*, RE)
- i zdrowie psychiczne (ang. *mental health*, MH).

Pierwsze 4 wymienione elementy (PF, PRF, BP i GH) składają się na sumaryczną komponentę fizyczną (ang. *physical component summary*, PCS), a 4 pozostałe (VT, SF, RE i MH) wchodzi w skład sumarycznej komponenty psychicznej (ang. *mental component summary*, MCS) (Ware 2001, Ware 2000, Ware 1992, Ware 2000b). Wyższa punktacja końcowa oznacza lepszy stan zdrowia.

Kwestionariusz EQ-5D jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu - wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analogue scale*; ocena stanu zdrowia). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 - zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (ang. *minimal important difference*, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt (Walters 2005). Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich (Golicki 2010).

Kwestionariusz ASQoL (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) służy do oceny jakości życia w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Kwestionariusz składa się z 18 pytań. Zakres wyniku kwestionariusza to od 0 do 18 pkt. Wyższy wynik odzwierciedla gorszy stan zdrowia (ASQoL questionnaire).

13.9 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

Tab. 84. Krytyczna ocena badania GO-AHEAD.

GO-AHEAD					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	52 ośrodki w 13 krajach (Europa i USA)	Chorzy z aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych (N=198) <u>Horizont czasowy:</u> 16 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> golimumab 50 mg,* N=98 placebo, N=100 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> odsetek chorych, którzy w 16. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40, z częściową remisją ASAS, odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi BASDAI 50 (zwiększenie BASDAI o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości początkowej), zmiana oceny wg SPAROC (wskaźnik SPAROC, ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI w 16 tygodniu, zmiana wyników w skalach BASDAI, ASDAS, BASFI i BASMI w 16. tygodniu, ból pleców (0-10-cm VAS), zmiana stężenia CRP, ocena obrzęku i twardości stawów, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES), jakość życia, zdarzenia niepożądane. 	AOTMIT: IIA JADAD: 4
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek: 18-45 lat; aktywna postać axSpA bez zmian radiologicznych na podstawie opinii lekarza; czas od diagnozy: ≤ 5 lat; przewlekłe bóle pleców trwające ≥ 3 miesiące; spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA i 1 cecha axSpA lub obecność antygenu HLA-B27 i ≥ 2 cechy axSpA; całkowity ból pleców w ≥ 4 i wskaźnik BASDAI ≥ 4 w skali VAS od 0 do 10 cm; nie wystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja co najmniej 1 niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) lub nietolerancja maksymalnej dawki NLPZ przez 30 dni. 			<ul style="list-style-type: none"> aktywne zmiany zapalne 3-4 stopnia jednostronne lub ≥ 2 stopnia dwustronne widoczne w obrazie RTG na badaniu wstępnym; systemowe reumatyczne stany zapalne inne niż axSpA bez zmian radiograficznych w okresie od badań wstępnych do początku badania; poważne zakażenia w ciągu 2 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku; przebyte przewlekłe lub nawracające choroby zakaźne; choroba limfoproliferacyjna, choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat lub przewlekła niewydolność serca; leczenie inhibitorami TNF-α, lekami biologicznymi lub cytotoksycznymi, lekami modyfikującymi przebieg choroby lub badanymi lekami w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; szczepienia w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania lub szczepienie Bacille Calmette-Guérin w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania; nieleczona gruźlica przed włączeniem do badania. 		
Komentarz:					
* 50 mg w tygodniach 0, 4, 8 i 12.					

Tab. 85. Krytyczna ocena badania RAPID-axSpA.

RAPID-axSpA					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wielonarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	83 ośrodki w Europie, Ameryce Północnej i Ameryce Łacińskiej	Chorzy z objawami spondyloartropatii osiowej, w tym z zeszywniającym zapaleniem stawów kregostupa (N=325) Horyzont czasowy: 12, 24, 48 tygodni**	<ul style="list-style-type: none"> • certolizum ab 200 mg,*** N=111 • certolizum ab 400 mg,*** N=107 • placebo, N=107 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 w 24 tygodniu • zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali BASFI, BASDAI i BASW w 12. i 24. tygodniu, • odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 wg EMA2009, ASAS5/6 lub z częściową remisją ASAS, • odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi BASDAI 50 (zwiększenie BASDAI o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości początkowej), • pozostałe dodatkowe punkty końcowe: ASDAS MI, ASDAS ID (ASDAS <1,3), • zdarzenia niepożądane. 	AOT/WT: IIA JADAD: 4
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku ≥ 18 lat z przewlekłym bólem pleców ≥ 3 m-ce, spełniający kryteria ASAS dla axSpA (Rudwaleit 2009); • aktywna postać choroby BASDAI ≥ 4, ból pleców ≥ 4 (na skali NRS od 0 do 10)(Rudwaleit 2009); • CRP powyżej GGN i/lub zajęcie stawów krzyżowobiodrowych widocznie na MRI wg definicji ASAS/OMERACT (Rudwaleit 2009); • chorzy leczeni nieskutecznie lub nietolerujący ≥ 1 NLPZ w czasie ≥ 30 dniowej terapii ciągłej (maksymalnymi dawkami tolerowanymi) lub ≥ 2 NLPZ w czasie ≥ 2 tyg. (dla każdego z leków). 			<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe lub nawracające zakażenia, ciężkie lub zagrażające życiu infekcje (w ciągu < 6 m-cy przed oceną początkową w badaniu, w tym półpasiec) lub czynna (albo wysokie ryzyko wystąpienia) gruźlica, zapalenie wątroby typu B/C lub HIV w wywiadzie; • wcześniejsze leczenie certolizum abem lub >2 innymi lekami biologicznymi (>1 inhibitor TNF*) lub chorzy z pierwotnym niepowodzeniem leczenia inhibitorem TNF; • chorzy z całkowitym zeszywnieniem kregostupa. 		
Komentarz:					
** okres obserwacji fazy randomizowanej badania; *** certolizum ab w dawce 400 mg w tygodniach 0, 2, 4, a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie; * zgodnie z protokołem $\leq 40\%$ chorych mogło być leczonych inhibitorem TNF >3 miesiące przed oceną początkową w badaniu (> 28 dni leczenia etanerceptem), jeżeli przerwali leczenie z innych powodów niż pierwotne niepowodzenie.					

Tab. 86. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Palazzi 2016.

Palazzi 2016				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Bd	Chorzy ze spondyloartropatią osiową	Golimumab	Bd
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Medline, Embase i Cochrane, brak podanej daty odcięcia		2 badania randomizowane, w tym 1 w populacji chorych z nr-axSpA (GO-AHEAD)		
Komentarz				

Tab. 87. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Sepriano 2017.

Sepriano 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny bez metaanalizy	RCT, w tym przedłużone obserwacje, badania dotyczące strategii leczenia i badania obserwacyjne z grupą kontrolną (w celu oceny bezpieczeństwa)	Chorzy ze spondyloartropatią osiową	Biologiczne i ukierunkowane syntetycznie leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD, ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>), w tym golimumab i certolizumab	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie wg kryteriów ASAS (ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6, ASAS PR), ASDAS i BASDAI; • ocena sprawności fizycznej w skali BASFI; • ocena ruchomości w skali BASMI; • ocena objawów zapalenia wg SPARCC; • niezdolność do pracy i produktywność; • zdarzenia niepożądane.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, EMBASE i <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL) z datą odcięcia od stycznia 2009 do lutego 2016		276 publikacji i 24 abstrakty konferencyjne, w tym 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie golimumabu u chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych (GO-AHEAD) i 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie certolizumabu u chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych (RAPID-axSpA)		
Komentarz				

Tab. 88. Krytyczna ocena opracowania wtórnego AWMSG 2016.

AWMSG 2016				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Ocena raportu HTA	Badania randomizowane	Chorzy z aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych	Golimumab vs adalimumab, certolizumab, etanercept	Zgodnie z badaniami klinicznymi
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Bd		GO-AHEAD oraz 5 innych badań włączonych do metaanalizy sieciowej		
Komentarz				

13.10 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 89. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	1, 4	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 13.6	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,		Ze względu na dość specyficzną definicję populacji wnioskowanej do analizy włączono badania przeprowadzone w populacji szerszej, bez względu na wcześniej stosowane leczenie
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?		Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	2, 2.2, 5, 5.2.9	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.6	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych	1.1	

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,		
charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	1.1	
opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	1.1.1	
wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 5.2.9	
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	
8 Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
Ogólne adnotacje		
9 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat porównania pośredniego golimumabu z certolizumabem poprzez wspólną referencję - placebo.	32
Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla golimumabu (diagram QUOROM/PRISMA)	33
Rys. 3. Chorzy, którzy przegrali badanie GO-AHEAD (OR)	47
Rys. 4. Chorzy, którzy przegrali badanie GO-AHEAD (RD)	47
Rys. 5. Chorzy, którzy przegrali badanie RAPID-axSpA (OR)	48
Rys. 6. Chorzy, którzy przegrali badanie RAPID-axSpA (RD)	48
Rys. 7. Schemat porównania pośredniego golimumabu z certolizumabem poprzez wspólną referencję - placebo.	50
Rys. 8. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 (OR).....	53
Rys. 9. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 (RD).....	53
Rys. 10. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 (OR).....	54
Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 (RD).....	54
Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS PR (OR).	55
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS PR (RD).....	55
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 (OR)	55
Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 (RD)	56
Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena aktywności choroby w skali ASDAS (MD)	56
Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena aktywności choroby w skali BASDAI (MD)	57
Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena aktywności fizycznej w skali BASFI (MD)	57
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena ruchomości w skali BASMI (MD)	58
Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena objawów zapalenia w skali SPARCC (MD)	58
Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena stężenia białka C-reaktywnego, mg/dl.	59
Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych w skali MASES (MD)	59

Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena bólu pleców w skali VAS (MD).	60
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena jakości życia - kwestionariusz SF-36 (MD).	60
Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena jakości życia - kwestionariusz EQ-5D (MD).	61
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena jakości życia - kwestionariusz ASQoL (MD).	61
Rys. 27. Schemat porównania pośredniego golimumabu z certalizumabem poprzez wspólną referencję - placebo.	61
Rys. 28. Schemat porównania pośredniego golimumabu z certalizumabem poprzez wspólną referencję - placebo.	72
Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	74
Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).	74
Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).	75
Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).	75
Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).	76
Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).	76
Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).	76
Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).	77
Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (OR).	77
Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (RD).	78
Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zgon płodu u partnerki (OR).	78
Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zgon płodu u partnerki (RD).	78
Rys. 41. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Kamica żółciowa (OR).	79
Rys. 42. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Kamica żółciowa (RD).	79
Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Ból pleców (OR).	80

Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Ból pleców (RD).
..... 80

Rys. 45. Odsetki odpowiedzi w kolejnych punktach czasowych obserwowane w fazie
randomizowanej i fazie przedłużonej badania GO-AHEAD (van der Heijde 2015) 91

Rys. 46. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych do
porównania pośredniego golimumabu z certolizumabem (diagram QUOROM/PRISMA)..... 98

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	13
Tab. 2. Oszacowana liczba pacjentów z ZZSK w wybranych krajach europejskich (Pentek 2014).....	14
Tab. 3. Status finansowania certolizumabu - katalog B (leki dostępne w ramach programu lekowego) (Obwieszczenie MZ z dnia 18 sierpnia 2017 r.).....	16
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 17.08.2017 r.	19
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 17.08.2017 r.	20
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 17.08.2017 r.....	20
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 17.08.2017 r.	21
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 17.08.2017 r.....	21
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 17.08.2017 r.....	22
Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 17.08.2017 r.	22
Tab. 11. Wyniki badania GO-AHEAD po 16 tygodniach w populacji chorych z nr-axSpA.	28
Tab. 12. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.	29
Tab. 13. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania.	35
Tab. 14. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania - cd.	36
Tab. 15. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.	37
Tab. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	37
Tab. 17. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	39
Tab. 18. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.....	42
Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.....	43
Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	44
Tab. 21. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania.	46
Tab. 22. Chorzy, którzy przerwali badanie.	47
Tab. 23. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 18.08.2017 r.....	49
Tab. 24. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 18.08.2017 r.....	49

Tab. 25. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. ...	52
Tab. 26. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo - cd.	52
Tab. 27. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo - cd2.	52
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20.	53
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40.	54
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z częściową odpowiedzią ASAS (ASAS PR).	54
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50.	55
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena aktywności choroby w skali ASDAS.	56
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena aktywności choroby w skali BASDAI.	56
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena aktywności fizycznej w skali BASFI.	57
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena ruchomości w skali BASMI.	57
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena objawów zapalenia w skali SPARCC.	58
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena stężenia białka C-reaktywnego, mg/ dl.	58
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych w skali MASES.	59
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena bólu pleców w skali VAS.	59
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Końcowa ocena jakości życia.	60
Tab. 41. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim golimumab vs certolizumab.	62
Tab. 42. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim golimumab vs certolizumab - cd.	62
Tab. 43. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20.	63
Tab. 44. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20.	63
Tab. 45. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20.	63
Tab. 46. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40.	64

Tab. 47. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40.	64
Tab. 48. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40.	64
Tab. 49. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS PR.	65
Tab. 50. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS PR.	65
Tab. 51. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS PR.	65
Tab. 52. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50.	66
Tab. 53. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50.	66
Tab. 54. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50.	66
Tab. 55. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Końcowa ocena aktywności choroby w skali ASDAS.	67
Tab. 56. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Końcowa ocena aktywności choroby w skali ASDAS.	67
Tab. 57. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Końcowa ocena aktywności choroby w skali ASDAS.	67
Tab. 58. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Końcowa ocena aktywności choroby w skali BASDAI.	68
Tab. 59. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Końcowa ocena aktywności choroby w skali BASDAI.	68
Tab. 60. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Końcowa ocena aktywności choroby w skali BASDAI.	68
Tab. 61. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Końcowa ocena aktywności fizycznej w skali BASFI.	69
Tab. 62. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Końcowa ocena aktywności fizycznej w skali BASFI.	69
Tab. 63. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Końcowa ocena aktywności fizycznej w skali BASFI.	69
Tab. 64. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 200 mg. Końcowa ocena ruchomości w skali BASMI.	70
Tab. 65. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab 400 mg. Końcowa ocena ruchomości w skali BASMI.	70
Tab. 66. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Końcowa ocena ruchomości w skali BASMI.	70
Tab. 67. Analiza skuteczności - porównanie pośrednie: golimumab vs certolizumab łącznie. Końcowa ocena objawów zapalenia w skali SPARCC.	70
Tab. 68. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. 73	73

Tab. 69. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo - cd.	73
Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	74
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	75
Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane.	75
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.	76
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.	77
Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Zgon płodu u partnerki.....	78
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Kamica żółciowa.....	79
Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GO-AHEAD: golimumab vs placebo. Ból pleców.	79
Tab. 78. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących golimumab (dane na lipiec 2017) (EMA European Database of ADR).....	83
Tab. 79. zdarzenia niepożądane raportowane w ramach przedłużonej fazy badania GO-AHEAD (van der Heijde 2015).	90
Tab. 80. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	99
Tab. 81. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR.....	102
Tab. 82. Spis badań włączonych do przeglądu.....	105
Tab. 83. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	107
Tab. 84. Krytyczna ocena badania GO-AHEAD.	113
Tab. 85. Krytyczna ocena badania RAPID-axSpA.	114
Tab. 86. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Palazzi 2016.	115
Tab. 87. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Sepriano 2017.	116
Tab. 88. Krytyczna ocena opracowania wtórnego AWMMSG 2016.	117
Tab. 89. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).	118

Bibliografia

- ASDAS** Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. <http://www.asas-group.org/clinical-instruments.php?id=01>, dostęp: 30.05.2017 r.
- ASQoL questionnaire** Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire. <http://ard.bmj.com/content/suppl/2002/12/20/62.1.20.DC1/62120Appendices.pdf>, dostęp: 30.05.2017 r.
- AWMSG 2016** All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Golimumab (Simponi®) 50 mg solution for injection in pre-filled pen, 50 mg solution for injection in pre-filled syringe and 100 mg solution for injection in pre-filled pen. Reference number: 1562. July 2016.
- AWMSG Recommendation 2016** All Wales Medicines Strategy Group. Golimumab (Simponi®). Reference No. 1562. Publication date: 05/10/2016. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1562>, dostęp: 06.06.2017 r.
- EMA 2009** European Medicines Agency, Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of ankylosing spondylitis. London; April 23, 2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003424.pdf, dostęp: 06.06.2017 r.
- EMA** European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/>, dostęp: 18.08.2017 r.
- EMA European Database of ADR** EMA. European database of suspected adverse drug reaction reports. <http://www.adrreports.eu/en/index.html>, dostęp: 18.08.2017 r.
- FDA 03.11.2011** Food and Drug Administration. 03.11.2017. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278267.htm>, dostęp: 18.08.2017 r.
- FDA 07.09.2011** Food and Drug Administration. 07.09.2011. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm>, dostęp: 18.08.2017 r.
- FDA 18.04.2011** Food and Drug Administration. 18.04.2011. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm251809.htm>, dostęp: 18.08.2017 r.
- FDA 14.04.2011** Food and Drug Administration. 14.04.2011. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm>, dostęp: 18.08.2017 r.
- FDA 04.08.2009** Food and Drug Administration. 04.08.2009. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm>, dostęp: 18.08.2017 r.
- FDA 04.09.2008** Food and Drug Administration. 04.09.2008. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm>, dostęp: 18.08.2017 r.
- Heuft-Dorenbosch 2003** Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, Dougados M, van der Heijde D. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Feb;62(2):127-32.
- Golicki 2010** Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health.* 2010;13(2):289-97.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.

Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> . 1996;17:1-12.
MASES Score	http://www.masescore.com/ , dostęp: 30.05.2017 r.
Medycyna Praktyczna ASDAS	http://www.mp.pl/reumatologia/praktyka/kalkulatory/110889,asdas-ankylosing-spondylitis-disease-activity-score , dostęp: 30.05.2017 r.
Medycyna Praktyczna BASDAI	http://www.mp.pl/reumatologia/praktyka/kalkulatory/105639,basdaibath-ankylosing-spondylitis-disease-activity-index , dostęp: 30.05.2017 r.
Minimalne wymagania MZ	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. <i>Lancet</i> 1999; 354:1896-900.
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097.
NICE 2017	NICE. Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline. 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/ng65/resources/spondyloarthritis-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-1837575441349
Obwieszczenie MZ z dnia 18 sierpnia 2017 r.	Projekt obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 r. http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/projekty/projekt-obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-wrzesnia-2017-r/ , dostęp: 21.08.2017 r.
Pentek 2014	Péntek M, Poór G, Wíland P, Olejárová M, Brzosko M, Codreanu C, Brodsky N, Gulácsi L. Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. <i>Eur J Health Econ</i> . 2014 May;15 Suppl 1:S35-43.
Przegląd Reumatologiczny	Świerkot J. Spondyloartropatie zapalne. https://www.edukacja.przegladreumatologiczny.pl/spondyloartropatie-zapalne , dostęp: 30.05.2017 r.
Rheuma Charite MASES Score	https://rheuma.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/ohne_AZ/m_cc13/rheuma/Templates/MASES_eng.pdf , dostęp: 30.05.2017 r.
Rudwaleit 2009	Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009;68:770-6.
Sieper 2009	Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.
SMC Recommendation 2016	Scottish Medicines Consortium. Golimumab (Simponi). https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1124_16_golimumab_Simponi/golimumab_Simponi , dostęp: 06.06.2017 r.

- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <http://www.urpl.gov.pl/pl>, dostęp: 18.08.2017 r.
- van der Heijde 2015** van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych W, Bergman G, Curtis SP, Tzontcheva A, Philip G, Huyck S, Sieper J. Long-Term Tolerability and Efficacy of Golimumab in Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Results from the Open-Label Extension of a Randomized, Double-Blind Study. Abstract Number: 2854. Meeting: 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. Date of first publication: September 29, 2015
- Walters 2005** Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res.* 2005 Aug;14(6):1523-32.
- Ware 2001** Ware J, Kosinski M. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1. Second Edition. Lincoln RI. Quality Metric Inc 2001.
- Ware 2000** Ware J, Snow KK, Kosinski M. SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide. Lincoln RI: Quality Metric Incorporated 1993, 2000.
- Ware 1992** Ware J, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
- Ware 2000b** Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine* 2000;25:3130-9.
- Zahiroglu 2014** Zahiroglu Y, Ulus Y, Akyol Y, Tander B, Durmus D, Bilgici A, Kuru O. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) enthesitis index in Turkish patients with ankylosing spondylitis: relationship with disease activity and quality of life. *Int J Rheum Dis.* 2014 Feb;17(2):173-80.