

# Etanercept (Erelzi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, listopad 2017

---

healthquest.pl

**Autorzy**

[REDACTED]  
[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](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Sandoz Polska sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50 c  
02-672 Warszawa  
Polska

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Sandoz Polska sp. z o.o.

**Informacje dodatkowe**

Dokument stanowi część dossier refundacyjnego.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
<b>1 Cel pracy.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Metodyka .....</b>	<b>10</b>
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych .....	10
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	10
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	13
2.4 Ocena jakości informacji.....	14
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne) .....	14
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	15
<b>3 Wyniki przeglądu systematycznego .....</b>	<b>16</b>
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych	16
3.1.1 Opracowania pierwotne.....	16
3.1.2 Badania efektywności praktycznej .....	17
3.1.3 Opracowania wtórne .....	19
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych .....	20
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy .....	21
3.4 Ocena jakości informacji.....	22
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.....	22
<b>4 Analiza wyników badań pierwotnych .....</b>	<b>24</b>
4.1 Skuteczność leczenia .....	24
4.1.1 Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS20 .....	25
4.1.2 Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS40 .....	25
4.1.3 Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS 5/6 .....	25
4.1.4 Odsetek pacjentów uzyskujących częściową remisję wg ASAS (ASAS PR).....	26
4.1.5 Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg kryteriów ASDAS .....	26
4.1.6 Odsetek pacjentów uzyskujących BASDAI50 .....	27
4.1.7 Zmiana wartości BASDAI .....	27
4.1.8 Zmiana wartości BASFI .....	28
4.1.9 Zmiana wartości BASMI.....	28
4.1.10 Zmiana wartości ASDAS .....	28
4.1.11 Zmiana wartości SPARCC (SI joints).....	29
4.2 Profil bezpieczeństwa .....	29
4.2.1 Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane .....	30
4.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane .....	30
4.2.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	31

4.2.4	Infekcje .....	31
4.2.5	Poważne infekcje .....	32
<b>5</b>	<b>Długoterminowe obserwacje dotyczące skuteczności .....</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>37</b>
<b>7</b>	<b>Analiza wyników efektywności praktycznej.....</b>	<b>41</b>
<b>8</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia .....</b>	<b>42</b>
8.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	42
8.2	Zidentyfikowane ograniczenia .....	43
8.2.1	Ograniczenia analizy .....	43
8.2.2	Ograniczenia dostępnych danych.....	43
8.3	Wyniki innych analiz .....	45
8.4	Siła dowodów.....	45
<b>9</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>46</b>
<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych .....</b>		<b>47</b>
Identyfikacja opracowań pierwotnych .....		47
Identyfikacja badań efektywności praktycznej .....		49
Identyfikacja opracowań wtórnych.....		51
<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania .....</b>		<b>54</b>
Badania pierwotne.....		54
Badania efektywności praktycznej .....		56
Opracowania wtórne .....		56
<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania .....</b>		<b>57</b>
Badania pierwotne.....		57
Badania efektywności praktycznej .....		57
Opracowania wtórne .....		58
<b>Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych.....</b>		<b>59</b>
clinicaltrials.gov .....		59
clinicaltrialsregister.eu.....		59
<b>Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>		<b>60</b>
<b>Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>		<b>61</b>
<b>Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania .....</b>		<b>62</b>
<b>Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania .....</b>		<b>63</b>
<b>Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań .....</b>		<b>67</b>
<b>Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego.....</b>		<b>68</b>
<b>Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych .....</b>		<b>70</b>
<b>Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>		<b>71</b>

<b>Aneks 13. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych .....</b>	<b>77</b>
<b>Spis rysunków.....</b>	<b>79</b>
<b>Spis tabel .....</b>	<b>80</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>82</b>

# Wykaz skrótów i akronimów

ACR	American College of Rheumatology (Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne)
AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASAS	Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BASRI	Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
b.d.	brak danych
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i> )
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i> )
EMA	European Medicines Agency (Europejska Agencja ds. Leków)
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration (Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności)
GKS	glikokortykosteroidy
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i> )
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
mSASSS	modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score
MTX	metotreksat
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> )
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> )
OB	odczyn Biernackiego
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i> )
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> )
p	istotność statystyczna
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )

<b>QoL</b>	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i> )
<b>VAS</b>	Visual Analogue Scale
<b>WMD</b>	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i> )
<b>ZN</b>	zdarzenia niepożądane
<b>ZZSK</b>	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu (produkt leczniczy Erelzi®) w leczeniu pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane. O ile było to możliwe, dane poddano syntezie ilościowej. Analizę porównawczą etanerceptu i certolizumabu przeprowadzono przy użyciu porównania pośredniego.

## Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 badanie randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu w odniesieniu do placebo (EMBARK) oraz 1 badanie randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol w odniesieniu do placebo (RAPID-axSpA). Analizowano także niekontrolowane fazy przedłużone ww. badań w celu przedstawienia poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Obie próby kliniczne stanowiły wielośrodkowe, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby i miały charakter równoległy.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących etanercept i grupą otrzymujących certolizumab pegol w zakresie takich punktów końcowych, jak odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6, odsetek pacjentów uzyskujących częściową remisję wg kryteriów ASAS, odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg kryteriów ASDAS, odsetek pacjentów uzyskujących BASDAI50 czy zmiana wartości SPARCC. W przypadku zmiany wartości takich drugorzędowych parametrów, jak BASDAI, BASFI, BASMI i ASDAS w stosunku do wartości wyjściowych uzyskano nieznaczące istotne statystycznie różnice na niekorzyść etanerceptu.

Obserwowano porównywalny profil bezpieczeństwa obu preparatów w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz poważnych infekcji. W przypadku częstości występowania infekcji ogółem odnotowano istotnie statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa etanerceptu przy zastosowaniu miary efektu w postaci różnicy ryzyka (ang. risk difference, RD). Przy zastosowaniu ilorazu szans (ang. odds ratio, OR) wyniki dla obu grup były porównywalne.

Nie zidentyfikowano doniesień z zakresu efektywności praktycznej etanerceptu w analizowanym wskazaniu ani opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy.

## Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie etanerceptu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Wyniki porównania pośredniego etanerceptu z certolizumabem wskazują na porównywalną efektywność kliniczną oraz zbliżony profil bezpieczeństwa obu inhibitorów TNF. Wykazano istotność statystyczną na niekorzyść etanerceptu w zakresie części drugorzędowych punktów końcowych, jednak obserwowane różnice są relatywnie niewielkie i mogą nie nieść ze sobą istotności klinicznej. Należy mieć na uwadze, że spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych stanowi suwerenną jednostkę chorobową od relatywnie niedawna. Ten fakt może tłumaczyć niewielką liczbę zidentyfikowanych badań klinicznych



i tym samym dość małą populacją objętą analizą, a także brak doniesień z zakresu efektywności praktycznej. Zgodnie z danymi z literatury oraz zapisami wytycznych klinicznych, nie ma dowodów na różnice w skuteczności różnych inhibitorów TNF, a przy braku skuteczności jednego inhibitora TNF zwykle zaleca się jego zmianę na inny lek z tej grupy. Wyniki niniejszej analizy zdają się potwierdzać te wnioski, a jednocześnie wprowadzenie refundacji kolejnego inhibitora TNF w niniejszym wskazaniu umożliwiłoby zalecaną w wytycznych zmianę leczenia przy nieskuteczności certolizumabu i tym samym stanowiło odpowiedź na swego rodzaju niezaspokojone potrzeby medyczne.

# 1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania etanerceptu (Erelzi®) w leczeniu pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Erelzi®].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych.
Interwencja (I)	Etanercept (Erelzi®) dawka: 2x25 mg lub 1x50 mg w tygodniu.
Komparatory (C)	Certolizumab pegol (Cimzia®) dawka: 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"><li>• ból i inne objawy choroby,</li><li>• aktywność choroby,</li><li>• funkcjonowanie pacjentów;</li></ul> ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane,</li><li>• poważne zdarzenia niepożądane,</li><li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.</li></ul>
Typ badań (S)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

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

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 25.09.2017.

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

### 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Etanercept 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.	Etanercept podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Certolizumab pegol dawkowany wg następującego schematu: <i>dawka nasycająca</i> 400 mg (podane jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4.; <i>dawka podtrzymująca</i> 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.	Certolizumab pegol podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Punkty końcowe	Skuteczność oceniana jako wpływ na: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ból i inne objawy choroby,</li> <li>• aktywność choroby,</li> <li>• progresję choroby,</li> <li>• funkcjonowanie pacjentów.</li> </ul> Jakość życia. Bezpieczeństwo leczenia oceniane jako wpływ na: <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość zdarzeń niepożądanych,</li> <li>• częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> W szczególności oceniono wpływ na następujące punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryteriów ASAS,</li> <li>• uzyskanie remisji wg kryteriów ASAS,</li> <li>• następujące skale oceny choroby: BASMI, BASDAI, BASFI.</li> </ul>	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowych traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>

**Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	<p>Opracowania, w których przejrano co najmniej 2 bazy danych spośród 3 (Medline/PubMed, Cochrane, Embase).</p> <p>Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.</p>	<p>Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).</p> <p>Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii).</p> <p>Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych (spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase).</p> <p>Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

**Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Dowolne.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data, real world evidence</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne,</li> <li>• retrospektywne,</li> <li>• obserwacyjne,</li> <li>• bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).</li> </ul>	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace poglądowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

## 2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.D.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (T.M.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w Aneksie 11). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych\*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach, wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych, liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

---

\* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

## 2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie, takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,<sup>†</sup>
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień, w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

## 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD – ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2016.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.). W związku faktem, iż program RevMan przedstawia różnicę ryzyka w postaci ułamków, w przypadku metaanaliz wyniki takie zamieniono na punkty procentowe, przy czym uzyskane w ten sposób wartości, ze względu na dokładność programu RevMan, przedstawione są z dokładnością do liczb całkowitych (tj. nie ma ułamkowych części procentów). Wyróżnia to wyniki metaanaliz spośród innych wartości, przedstawionych z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku.

---

<sup>†</sup> Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

## 2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2016.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio bezpieczeństwo leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.



## 3 Wyniki przeglądu systematycznego

### 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

#### 3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii etanerceptem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 268 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania, które porównywałoby bezpośrednio etanercept z certolizumabem. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 19 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 10 prac (6 prac pełno tekstowych i 4 abstrakty konferencyjne), które opisywały 1 RCT porównujące etanercept z placebo i 9 prac (5 prac pełno tekstowych i 4 abstrakty konferencyjne), które porównywały certolizumab z placebo.

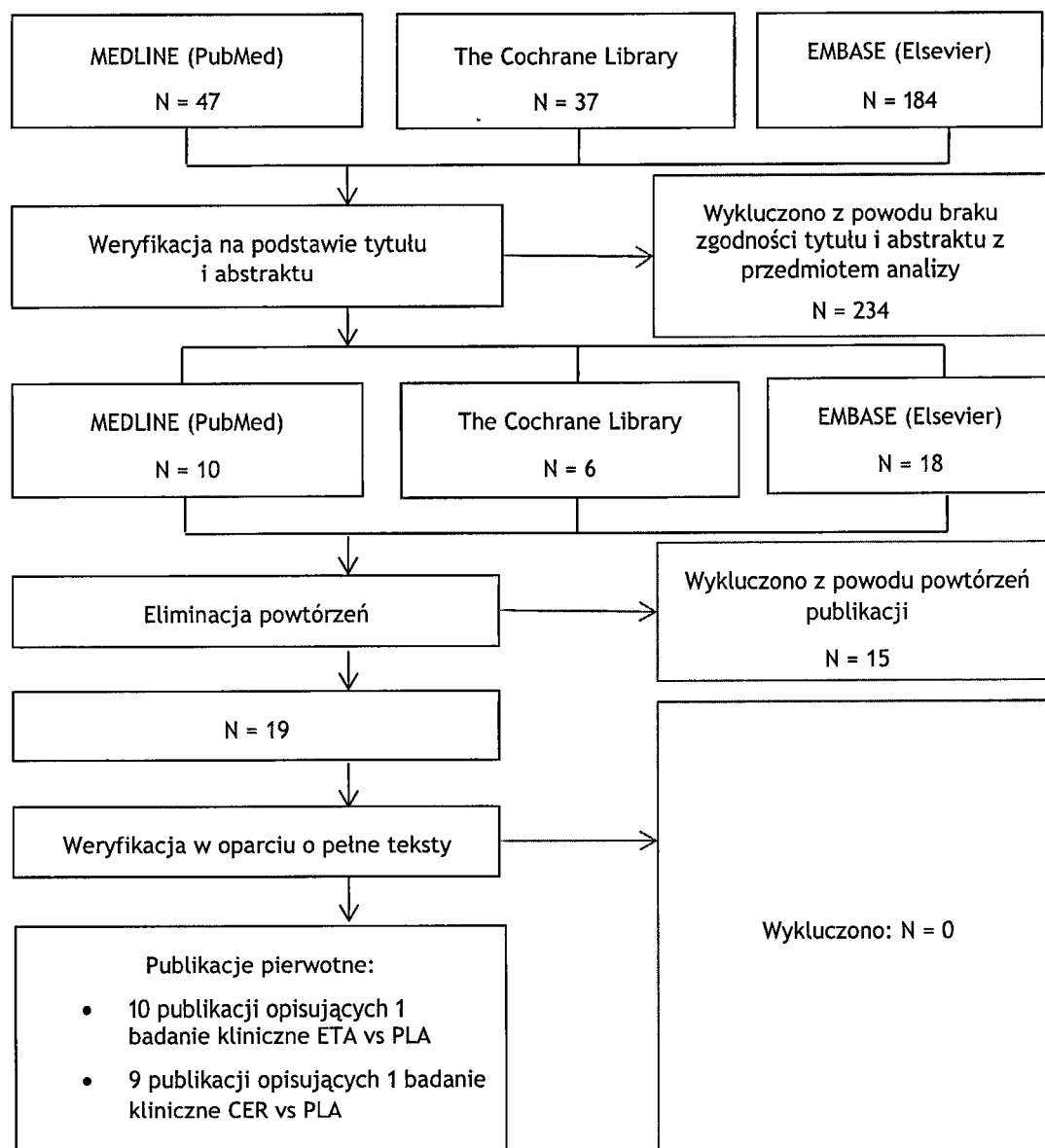
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu włączono:

- badanie EMBARK porównujące etanercept z placebo;
- badanie RAPID-nr-axSpA porównujące certolizumab z placebo.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram QUORUM [Moher 1999].



### 3.1.2 Badania efektywności praktycznej

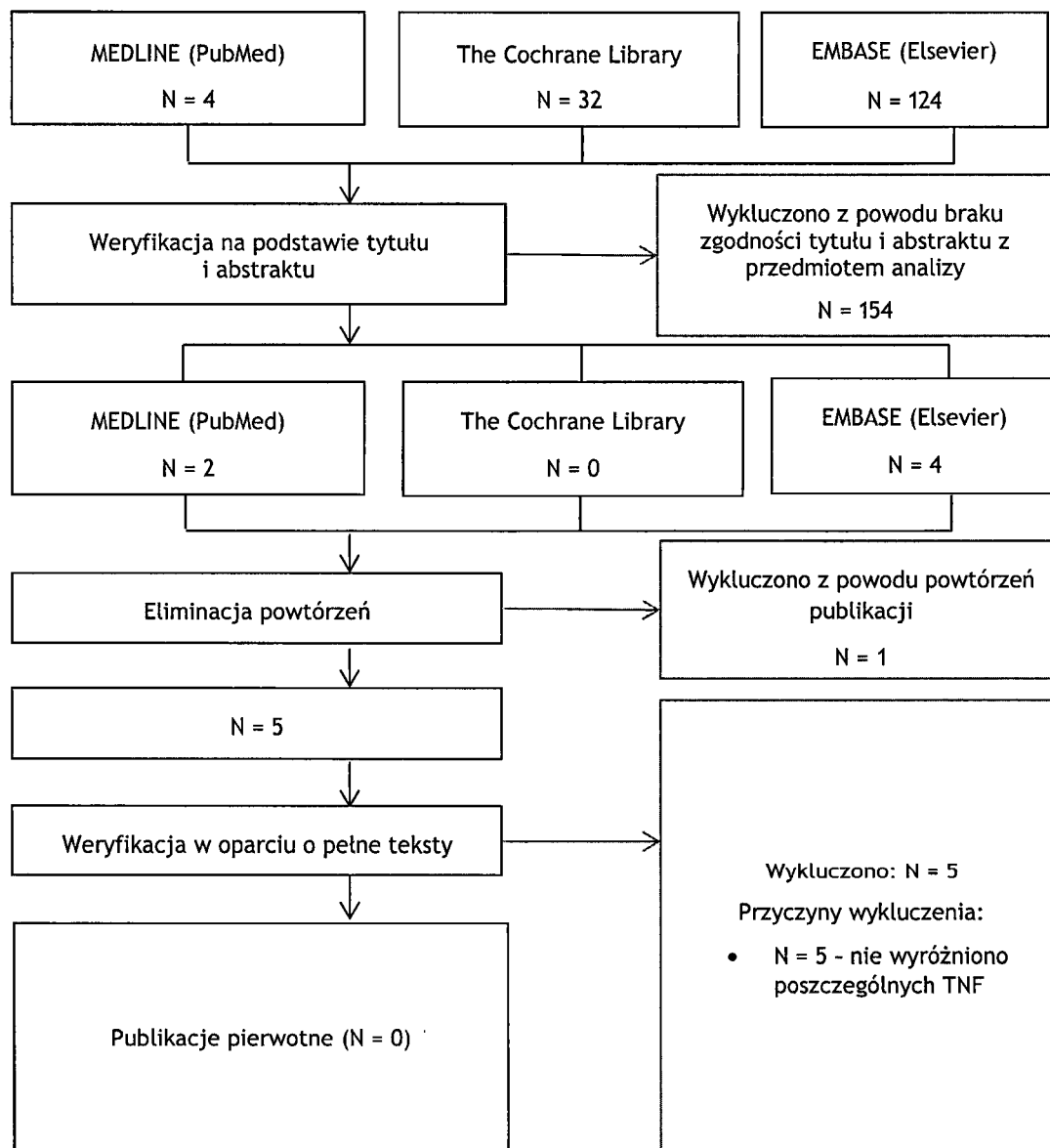
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D., T.M.). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 160 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, 5 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

**Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) –diagram QUORUM [Moher 1999].**



### 3.1.3 Opracowania wtórne

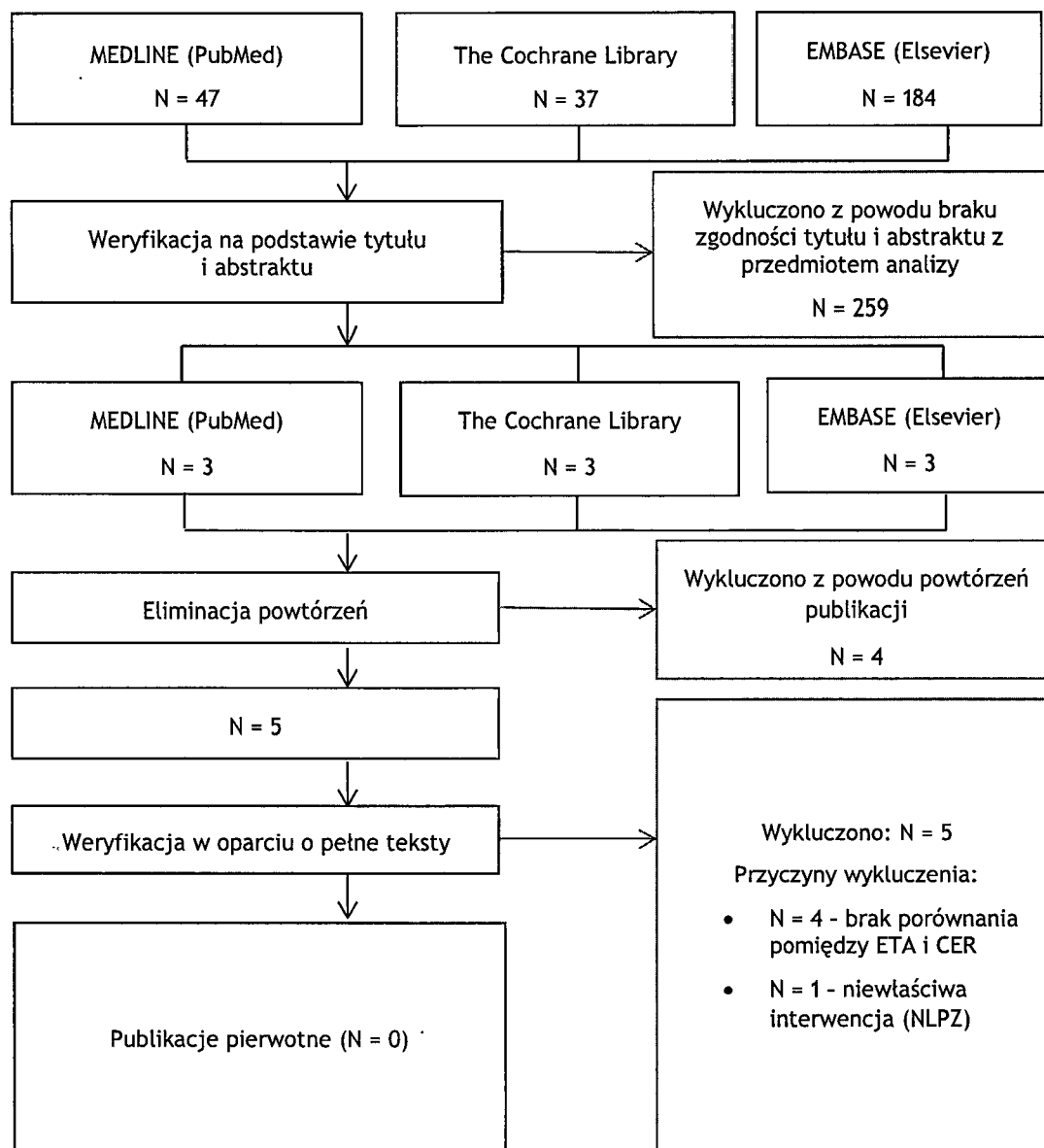
W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 268 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

Po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy odrzucono wszystkie prace ze względu na brak zgodności z kryteriami włączenia do niniejszej analizy. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, w którym analizowano by skuteczność lub bezpieczeństwo etanerceptu w odniesieniu do certolizumabu w populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian w obrazie radiologicznym.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram QUORUM [Moher 1999].



### 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego te kryteria.

### 3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 2 kontrolowane badania kliniczne (1 porównujące etanercept z placebo i 1 porównujące certolizumab z placebo), które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 5 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 5. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Etanercept vs placebo</b>			
<b>EMBARK</b> Pfizer Inc.	<b>Badanie 3. fazy:</b> randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, z podwójnie ślepią próbą, równoległe. <b>Interwencja</b> Etanercept 50 mg <b>Komparator</b> Placebo <b>Czas obserwacji</b> 12 tyg. jako badanie randomizowane, następnie otwarta kontynuacja badania do 104. tygodnia. <b>Hipoteza</b> Superiority.	<b>Kryteria włączenia</b> Osiowa SpA - spełnienie diagnostycznych kryteriów ASAS. Objawy choroby występujące >3 miesiące (ale <5 lat). Aktywność choroby w skali BASDAI wynosząca $\geq 4$ punkty. Brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem NLPZ. <b>Kryteria wykluczenia</b> Jednostronnie lub stopnia >2 dwustronne zapalenie tętnicy szyjnej. Wcześniejsze leczenie środkiem biologicznym. <b>Liczba pacjentów</b> N = 215 (ITT) Interwencja: n = 106 Komparator: n = 109	<b>Pierwszorzędowy</b> % pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu <b>Pozostałe</b> % pacjentów z nieaktywną chorobą wg ASDAS % pacjentów z odpowiedzią ASAS20 % pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 ASDAS-CRP BASDAI PGA aktywności choroby w skali VAS Czas trwania bólu pleców i sztywności porannej Zmiana BASFI Zmiana BASMI Zmiana MASES Zmiana hsCRP Zmiana SPARCC
<b>Certolizumab vs placebo</b>			
<b>RAPID-nr- axSpA</b> UCB Pharma	<b>Badanie 3. fazy:</b> randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, z podwójnie ślepią próbą, równoległe. <b>Interwencja</b> Certolizumab 200 mg Q2W Certolizumab 400 mg Q4W <b>Komparator</b> Placebo <b>Czas obserwacji</b> 24 tyg. jako badanie randomizowane, następnie otwarta kontynuacja badania do 204. tygodnia. <b>Hipoteza</b> Superiority.	<b>Kryteria włączenia</b> Przewlekły ból pleców $\geq 3$ miesięcy. Spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA. Aktywna postać choroby. Poziom CRP > 7,9 mg/l i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w obrazie MRI. Nieprawidłowa odpowiedź lub nietolerancja co najmniej 1 NLPZ w ciągu $\geq 30$ dni ciągłego leczenia lub co najmniej 2 NLPZ w ciągu $\geq 2$ tygodni leczenia. <b>Kryteria wykluczenia</b> Stosowanie innych leków: certolizumab pegol; >2 inne leki biologiczne ( $\geq 1$ inhibitor TNFalfa). Choroby i stany współwystępujące: przewlekła lub nawracająca infekcja w wywiadzie; ciężka lub zagrażająca życiu infekcja; aktywna choroba lub wysokie ryzyko gruźlicy, zapalenie wątroby B/C lub HIV; całkowite zeszywnienie kręgosłupa. <b>Liczba pacjentów</b> N = 325 (ITT) [97 w subpopulacji nr-axSpA]	<b>Pierwszorzędowy</b> % pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu <b>Pozostałe</b> % pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu Zmiana BASFI w 12. i 24. tygodniu Zmiana BASDAI w 12. i 24. tygodniu Zmiana BASMI w 12. i 24. tygodniu % pacjentów z odpowiedzią ASAS40 ASAS 5/6 ASAS - częściowa remisja BASDAI50 ASDAS-CRP

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Interwencja: n = 111 (200 mg Q2W) [46]; n = 107 (400 mg Q4W) [51] Komparator: n = 107 [50]	

### 3.4 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości danych wg skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych przeprowadzono dla uwzględnionych w analizie badań prospektywnych: EMBARK (etanercept vs placebo) i RAPID-nr-axSpA (certolizumab vs placebo). Badanie EMBARK cechowało niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w skali Cochrane, natomiast badanie dla komparatora - RAPID-nr-axSpA cechowało nieznanie ryzyko. Obniżenie punktacji było związane przede wszystkim z brakiem informacji na temat metody, przy użyciu której przeprowadzono randomizację badania oraz braku informacji na temat ewentualnego zaślepienia badaczy względem oceny efektów klinicznych.

### 3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Do analizy włączono randomizowane kontrolowane badania kliniczne, jednak ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących etanercept z certolizumabem, przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera, co może nieco obniżyć jakość uzyskanych wyników.

Należy zauważyć, iż włączone badanie dla etanerceptu dotyczy preparatu oryginalnego (Enbrel®), natomiast wniosek dotyczy preparatu biopodobnego, tj. Erelzi®. Fakt ten nie powinien mieć wpływu na wyniki analizy. Badanie farmakokinetyczne [von Richter 2017] wykazało biorównoważność leku Erelzi i leku referencyjnego, tj. Enbrel pod względem profilu farmakokinetycznego i nie wykazało klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie, tolerancji i immunogenności.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia osiowej spondyloartropatii bez zmian w obrazie radiologicznym (zgodnie z wytycznymi NICE, ACR/SAA/SRTN, EULAR i in. [APD Erelzi®]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii. Punkty końcowe były spójne pomiędzy badaniami włączonymi do analizy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę, jest odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 (etanercept vs placebo) oraz odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 (certolizumab vs placebo) - ten punkt pozwala na obiektywne stwierdzenie odpowiedzi, jest to punkt istotny z punktu widzenia pacjenta oraz lekarza; wybór takich punktów w opinii analityków jest zasadny, i zgodny z wnioskami płynącymi z wytycznych oraz z APD.

Wskazanie określone w programie lekowym określono jako leczenie etanerceptem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8). Aktywną postać choroby zdefiniowano jako wartość BASDAI  $\geq 4$  lub ASDAS  $\geq 2,1$  uzyskana w dwukrotnym pomiarze z odstępem wynoszącym co najmniej 4 tygodnie oraz ból kręgosłupa oceniony na  $\geq 4$  punkty w jedenastostopniowej skali VAS (0-10 cm). Wyznacznikiem ciężkości choroby natomiast jest niepowodzenie wcześniejszego leczenia 2 lekami z grupy NLPZ (przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa, tj. postać osiowa) lub 2 lekami z grupy LMPCh (przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych, tj. postać obwodowa). Choć wyłącznie w badaniu RAPID-axSpA wskazano, że dotyczy ono pacjentów z aktywną chorobą, a w żadnym z włączonych badań nie pojawia się *explicite* informacja, że kwalifikowano pacjentów z chorobą ciężką, to jednak analiza danych wyjściowych w obu badaniach (Tab. 6) pozwala wnioskować o dużej zbieżności charakterystyki pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach oraz populacji wnioskowanej.

**Tab. 6. Wyjściowa charakterystyka pacjentów ze względu na aktywność i ciężkość choroby zgodnie z definicją programu lekowego.**

Kryterium	Program lekowy	Badanie EMBARK	Badanie RAPID-axSpA
Wartość BASDAI	$\geq 2,1$	6,0	6,5
Wartość ASDAS	$\geq 4$	3,0	3,8
Ból pleców w skali VAS (0-10 cm)	$\geq 4$	5,5	b.d.
Wcześniejsze leczenie	Nieadekwatna odpowiedź na 2 NLPZ (postać osiowa) lub 2 LMPCh (postać obwodowa)	Nieadekwatna odpowiedź na $\geq 2$ NLPZ	Nieadekwatna odpowiedź na $\geq 1$ NLPZ przy stosowaniu przez 30 dni lub $\geq 2$ NLPZ przy stosowaniu przez 2 tygodnie

b.d. - brak danych; BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne; LMPCh - leki modyfikujące przebieg choroby.

Wartości pochodzące z badań klinicznych przedstawiono w formie średniej.

Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako relatywnie wysoką.



## 4 Analiza wyników badań pierwotnych

### 4.1 Skuteczność leczenia

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia etanerceptem i certolizumabem. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

Ze względu na fakt, iż w badaniu EMBARK porównującym etanercept z placebo po 12. tygodniu następowała faza otwarta badania, w której pacjenci początkowo przypisani do grupy placebo otrzymywali etanercept, analizę wyników ograniczono wyłącznie do 12. tygodnia. Większość danych pochodzi z publikacji Dougados 2014, z wyjątkiem tych dotyczących odsetka pacjentów osiągających ASAS 5/6 i ASAS PR - dane te przyjęto na podstawie clinicaltrials.gov.

W badaniu RAPID-axSpA były dwie grupy pacjentów przyjmujących certolizumab - w dawce 200 mg 2 razy w tygodniu i w dawce 400 mg 4 razy w tygodniu. Ze względu na fakt, iż obie dawki są zarejestrowane oraz dopuszczone w ramach programu lekowego dostępnego w Polsce, zdecydowano się przedstawić wyniki dla grupy łączonej, tj. skumulowane wyniki z obu ramion badania. W przypadku zmiennych binarnych wyniki kumulowano poprzez sumowanie liczby pacjentów z obu grup, natomiast w przypadku zmiennych ciągłych przyjmowano średnią ważoną wielkością próby oraz wartość odchylenia standardowego wyliczoną za pomocą wariancji międzygrupowych. Jedynie w przypadku zmiany wartości SPARCC przyjęto daną dla połączonych grup raportowaną bezpośrednio w publikacji Braun 2017. Dane dotyczące wartości zmiennych ciągłych pochodzą z suplementu do badania Landewe 2014 ze względu na fakt, iż raportowano tam wartości odchylenia standardowego dla populacji ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych, nieraportowane w tekście publikacji.

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS20;
- odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS40;
- odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS 5/6;
- odsetek pacjentów uzyskujących częściową remisję wg ASAS (ASAS PR);
- odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg kryteriów ASDAS;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50;
- zmiana wyniku ASDAS;
- zmiana wyniku BASDAI;
- zmiana wyniku BASFI;
- zmiana wyniku BASMI;
- zmiana wyniku SPARCC (SI joints).

### 4.1.1 Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS20

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ASAS20 w 12. tygodniu, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS20 - 12. tydzień.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Etanercept 50 mg vs placebo							
EMBARK	55/105 (52,4%)	39/108 (36,1%)	1,95 (1,12; 3,37)	0,0173	16,27 (3,10; 29,44)	0,0154	6,15 (3,40; 32,21)
Certolizumab pegol 200 + 400 mg vs placebo							
RAPID-axSpA	59/97 (60,8%)	20/50 (40,0%)	2,33 (1,16; 4,68)	0,0175	20,82 (4,13; 37,52)	0,0145	4,80 (2,67; 24,22)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			0,84 (0,34; 2,04)		-4,55 (-25,81; 16,71)		

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie.

### 4.1.2 Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS40

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ASAS40 w 12. tygodniu, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS40 - 12. tydzień.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Etanercept 50 mg vs placebo							
EMBARK	35/105 (33,3%)	16/108 (14,8%)	2,88 (1,47; 5,61)	0,0020	18,52 (7,28; 29,75)	0,0012	5,40 (3,36; 13,73)
Certolizumab pegol 200 + 400 mg vs placebo							
RAPID-axSpA	46/97 (47,4%)	8/50 (16,0%)	4,74 (2,01; 11,13)	0,0004	31,42 (17,21; 45,64)	<0,0001	3,18 (2,19; 5,81)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			0,61 (0,20; 1,80)		-12,90 (-31,02; 5,22)		

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie.

### 4.1.3 Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS 5/6

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ASAS 5/6 w 12. tygodniu, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS 5/6 - 12. tydzień.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Etanercept 50 mg vs placebo							
EMBARK	35/105 (33,3%)	11/109 (10,1%)	4,45 (2,12; 9,37)	0,0001	23,24 (12,60; 33,88)	<0,0001	4,30 (2,95; 7,94)
Certolizumab pegol 200 + 400 mg vs placebo							
RAPID-axSpA	43/97 (44,3%)	4/50 (8,0%)	9,16 (3,06; 27,44)	0,0001	36,33 (23,91; 48,75)	<0,0001	2,75 (2,05; 4,18)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			0,49 (0,13; 1,83)		-13,09 (-29,44; 3,26)		

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie.

#### 4.1.4 Odsetek pacjentów uzyskujących częściową remisję wg ASAS (ASAS PR)

W zakresie odsetka pacjentów osiągających częściową remisję wg kryteriów ASAS (ASAS PR) w 12. tygodniu, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Odsetek pacjentów uzyskujących ASAS PR - 12. tydzień.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Etanercept 50 mg vs placebo							
EMBARK	26/105 (24,8%)	13/109 (11,9%)	2,43 (1,17; 5,04)	0,0170	12,84 (2,58; 23,09)	0,0142	7,79 (4,33; 38,77)
Certolizumab pegol 200 + 400 mg vs placebo							
RAPID-axSpA	28/97 (28,9%)	3/50 (6,0%)	6,36 (1,83; 22,12)	0,0036	22,87 (11,70; 34,03)	0,0001	4,37 (2,94; 8,55)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			0,38 (0,09; 1,62)		-10,03 (-25,19; 5,13)		

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie.

#### 4.1.5 Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg kryteriów ASDAS

W zakresie odsetka pacjentów osiągających nieaktywną chorobę wg kryteriów ASDAS w 12. tygodniu, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg kryteriów ASDAS - 12. tydzień.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Etanercept 50 mg vs placebo							
EMBARK	42/105 (40,0%)	19/109 (17,4%)	3,16 (1,68; 5,93)	0,0003	22,57 (10,80; 34,34)	0,0002	4,43 (2,91; 9,26)
Certolizumab pegol 200 + 400 mg vs placebo							
RAPID-axSpA	27/97 (27,8%)	0/50 (0,0%)	39,40 (2,35; 661,08)	0,0107	27,84 (18,54; 37,13)	<0,0001	3,59 (2,69; 5,39)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			0,08 (0,00; 1,44)		-5,27 (-20,27; 9,73)		

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie.

#### 4.1.6 Odsetek pacjentów uzyskujących BASDAI50

W zakresie odsetka pacjentów osiągających BASDAI50 w 12. tygodniu, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Odsetek pacjentów uzyskujących BASDAI50 - 12. tydzień.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Etanercept 50 mg vs placebo							
EMBARK	46/105 (43,8%)	26/109 (23,9%)	2,49 (1,39; 4,47)	0,0023	19,96 (7,54; 32,37)	0,0016	5,01 (3,09; 13,26)
Certolizumab pegol 200 + 400 mg vs placebo							
RAPID-axSpA	47/97 (48,5%)	8/50 (16,0%)	4,94 (2,10; 11,60)	0,0003	32,45 (18,23; 46,67)	<0,0001	3,08 (2,14; 5,48)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			0,50 (0,18; 1,42)		-12,49 (-31,37; 6,39)		

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie.

#### 4.1.7 Zmiana wartości BASDAI

W zakresie zmiany wartości BASDAI w 12. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących etanercept w odniesieniu do pacjentów przyjmujących certolizumab. Wyniki przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Zmiana wartości BASDAI - 12. tydzień.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Etanercept 50 mg vs placebo								
EMBARK	106	-2,00	0,30	109	-1,30	0,30	-0,70 (-0,78; -0,62)	<0,0001
Certolizumab pegol 200 + 400 mg vs placebo								

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
RAPID-axSpA	97	-2,85	2,30	50	-1,10	1,80	-1,75 (-2,43; -1,08)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997) ETA vs CER							1,05 (0,37; 1,73)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie; ETA - etanercept; CER - certolizumab pegol.

## 4.1.8 Zmiana wartości BASFI

W zakresie zmiany wartości BASFI w 12. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących etanercept w odniesieniu do pacjentów przyjmujących certolizumab. Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Zmiana wartości BASFI - 12. tydzień.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Etanercept 50 mg vs placebo								
EMBARK	106	-1,40	0,20	109	-0,80	0,20	-0,60 (-0,65; -0,55)	<0,0001
Certolizumab pegol 200 + 400 mg vs placebo								
RAPID-axSpA	97	-2,10	2,20	50	-0,30	1,90	-1,80 (-2,48; -1,12)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997) ETA vs CER							1,20 (0,52; 1,88)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie; ETA - etanercept; CER - certolizumab pegol.

## 4.1.9 Zmiana wartości BASMI

W zakresie zmiany wartości BASMI w 12. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących etanercept w odniesieniu do pacjentów przyjmujących certolizumab. Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Zmiana wartości BASMI - 12. tydzień.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Etanercept 50 mg vs placebo								
EMBARK	106	-0,30	0,20	109	-0,30	0,10	0,00 (-0,04; 0,04)	1,0000
Certolizumab pegol 200 mg vs placebo								
RAPID-axSpA	97	-0,50	0,80	50	0,10	0,70	-0,60 (-0,85; -0,35)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997) ETA vs CER							0,60 (0,35; 0,85)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie; ETA - etanercept; CER - certolizumab pegol.

## 4.1.10 Zmiana wartości ASDAS

W zakresie zmiany wartości ASDAS w 12. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących etanercept w odniesieniu do pacjentów przyjmujących certolizumab. Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

**Tab. 16. Zmiana wartości ASDAS.**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Etanercept 50 mg vs placebo								
EMBARK	106	-1,10	0,10	109	-0,50	0,10	-0,60 (-0,63; -0,57)	<0,0001
Certolizumab pegol 200 mg vs placebo								
RAPID-axSpA	97	-1,60	1,20	50	-0,50	0,80	-1,10 (-1,43; -0,77)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997) ETA vs CER							<b>0,50 (0,17; 0,83)</b>	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie; ETA - etanercept; CER - certolizumab pegol.

### 4.1.11 Zmiana wartości SPARCC (SI joints)

W zakresie zmiany wartości SPARCC (SI joints) w 12. tygodniu, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących etanercept i pacjentów przyjmujących certolizumab. Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

**Tab. 17. Zmiana wartości SPARCC (SI joints).**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Etanercept 50 mg vs placebo								
EMBARK	106	-3,80	0,70	109	-0,80	0,60	-3,00 (-3,17; -2,83)	<0,0001
Certolizumab pegol 200 mg vs placebo								
RAPID-axSpA	39	-4,40	7,90	17	1,20	4,60	-5,60 (-8,91; -2,29)	0,0016
Porównanie pośrednie (Bucher 1997) ETA vs CER							<b>2,60 (-0,71; 5,91)</b>	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie; ETA - etanercept; CER - certolizumab pegol.

## 4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania bezpieczeństwa leczenia etanerceptem i certolizumabem. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

Ze względu na dostępność danych, porównywano wyniki uzyskane w 12. tygodniu badania EMBARK porównującego etanercept z placebo z tymi uzyskanymi w 24. tygodniu badania RAPID-axSpA porównującego certolizumab pegol z placebo. W przypadku badania RAPID-axSpA należy mieć również na uwadze, że wyniki z zakresu bezpieczeństwa leczenia przedstawiono łącznie dla całej populacji ze spondyloartropatią osiową, a nie wyłącznie dla subpopulacji pacjentów bez zmian radiologicznych. Co więcej, po 16. tygodniu pacjenci z grupy placebo mieli możliwość zmiany leczenia na aktywną terapię, co również może wpływać na wyniki uzyskane w 24. tygodniu.

Bezpieczeństwo leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego;
- poważnego zdarzenia niepożądanego;

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- infekcje;
- poważne infekcje.

#### 4.2.1 Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane oceniane w końcowym momencie fazy zaślepionej (12. tydzień w przypadku badania porównującego etanercept z placebo i 24. tydzień w przypadku badania porównującego certolizumab z placebo), nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane - 12-24. tydzień.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Etanercept 50 mg vs placebo							
EMBARK	63/111 (56,8%)	51/113 (45,1%)	1,60 (0,94; 2,70)	0,0826	11,62 (-1,38; 24,63)	0,0798	-
Certolizumab 200 + 400 mg vs placebo							
RAPID-axSpA	165/218 (75,7%)	67/107 (62,6%)	1,86 (1,13; 3,06)	0,0149	13,07 (2,28; 23,86)	0,0176	7,65 (4,19; 43,88)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			0,86 (0,42; 1,78)		-1,45 (-18,35; 15,45)		

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie.

#### 4.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane oceniane w końcowym momencie fazy zaślepionej (12. tydzień w przypadku badania porównującego etanercept z placebo i 24. tydzień w przypadku badania porównującego certolizumab z placebo), nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Poważne zdarzenia niepożądane - 12-24. tydzień.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Etanercept 50 mg vs placebo							
EMBARK	2/111 (1,8%)	2/113 (1,8%)	1,02 (0,14; 7,36)	0,9856	0,03 (-3,44; 3,50)	0,9856	-

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Certolizumab 200 + 400 mg vs placebo							
RAPID-axSpA	11/218 (5,0%)	5/107 (4,7%)	1,08 (0,37; 3,20)	0,8839	0,37 (-4,57; 5,32)	0,8824	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			0,94 (0,10; 9,01)		-0,34 (-6,38; 5,70)		

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie.

### 4.2.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oceniane w końcowym momencie fazy zaślepionej (12. tydzień w przypadku badania porównującego etanercept z placebo i 24. tydzień w przypadku badania porównującego certolizumab z placebo), nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - 12-24. tydzień.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Etanercept 50 mg vs placebo							
EMBARC	3/111 (2,7%)	1/113 (0,9%)	3,11 (0,32; 30,37)	0,3289	1,82 (-1,66; 5,29)	0,3054	-
Certolizumab 200 + 400 mg vs placebo							
RAPID-axSpA	6/218 (2,8%)	2/107 (1,9%)	1,49 (0,29; 7,49)	0,6313	0,88 (-2,48; 4,24)	0,6066	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			2,09 (0,13; 34,23)		0,94 (-3,89; 5,77)		

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie.

### 4.2.4 Infekcje

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły infekcje oceniane w końcowym momencie fazy zaślepionej (12. tydzień w przypadku badania porównującego etanercept z placebo i 24. tydzień w przypadku badania porównującego certolizumab z placebo), nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), natomiast w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD) uzyskano istotność statystyczną na korzyść grupy etanerceptu, w której odnotowano istotnie statystycznie mniej infekcji. Wyniki przedstawiono w Tab. 21.



**Tab. 21. Infekcje - 12-24. tydzień.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Etanercept 50 mg vs placebo							
EMBARK	11/111 (9,9%)	10/113 (8,8%)	1,13 (0,46; 2,79)	0,7856	1,06 (-6,58; 8,70)	0,7855	-
Certolizumab 200 + 400 mg vs placebo							
RAPID-axSpA	84/218 (38,5%)	25/107 (23,4%)	2,06 (1,22; 3,47)	0,0070	15,17 (4,87; 25,46)	0,0039	6,59 (3,93; 20,53)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			0,55 (0,19; 1,55)		-14,11 (-26,93; -1,29)		

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie.

#### 4.2.5 Poważne infekcje

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje oceniane w końcowym momencie fazy zaślepionej (12. tydzień w przypadku badania porównującego etanercept z placebo i 24. tydzień w przypadku badania porównującego certolizumab z placebo), nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i jako różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 22.

**Tab. 22. Poważne infekcje - 12-24. tydzień.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Etanercept 50 mg vs placebo							
EMBARK	0/111 (0,0%)	1/113 (0,9%)	0,34 (0,01; 8,35)	0,5060	-0,88 (-3,31; 1,54)	0,4752	-
Certolizumab 200 + 400 mg vs placebo							
RAPID-axSpA	2/218 (0,9%)	0/107 (0,0%)	2,48 (0,12; 52,17)	0,5584	0,92 (-0,98; 2,82)	0,3445	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			0,14 (0,00; 12,74)		-1,80 (-4,88; 1,28)		

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie.

## 5 Długoterminowe obserwacje dotyczące skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności uzyskane z badań włączonych do analizy podstawowej, tj. EMBARK dla etanerceptu i RAPID-axSpA dla certolizumabu.

Dane dla etanerceptu uzyskano z publikacji Dougados 2017a (wyniki uzyskane do 104. tygodnia) oraz publikacji Maksymowych 2016. Korzystano także z wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov. Dane dla certolizumabu pochodzą z publikacji Landewe 2014 wraz z suplementem (wyniki uzyskane do 24. tygodnia) oraz Sieper 2015a (wyniki uzyskane do 96. tygodnia).

Wyniki przedstawiono z podziałem na poszczególne punkty czasowe, w których dokonywano pomiarów analizowanych parametrów: 24. tydzień, 48. tydzień, 80. tydzień (dane tylko dla etanerceptu), 92-96. tydzień (dla etanerceptu raportowano dane z 92. tygodnia, natomiast dla certolizumabu - z 96. tygodnia) oraz 104. tydzień (dane tylko dla etanerceptu).

Ze względu na sposób prezentacji danych w publikacjach źródłowych, dane z badania EMBARK przedstawiono w rozbiciu na dwie grupy - pacjentów, którzy przez cały czas trwania badania otrzymywali etanercept oraz pacjentów, którzy podczas fazy zaślepionej otrzymywali placebo, a następnie po 12. tygodniu zaczęli otrzymywać etanercept. W przypadku danych z badania RAPID-axSpA dla zmiennych binarnych przedstawiono dane kumulatywne dla połączonych grup otrzymujących certolizumab pegol w dawce 200 i 400 mg, natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, ze względu na brak raportowania wartości parametrów zmienności, zdecydowano się nie łączyć wyników uzyskanych w obu grupach i przedstawić je oddzielnie.

W przypadku zmiennych ciągłych ekstrahowanych z badania RAPID-axSpA podano wyłącznie dane z 24. tygodnia ze względu na fakt, iż dane dotyczące wartości BASDAI, BASMI, BASFI czy ASDAS uzyskane powyżej 24. tygodnia były raportowane jako wartość uzyskana w danym punkcie czasowym, a nie - jak w przypadku danych dla etanerceptu - jako zmiana w stosunku do wartości wyjściowej.

Szczegółowe dane dla zmiennych binarnych przedstawiono w Tab. 23, natomiast dla zmiennych ciągłych - w Tab. 24.

Tab. 23. Wyniki dla długoterminowych obserwacji - zmienne binarne.

Badanie	Interwencja	24. tydz.	48. tydz.	80. tydz.	92-96. tydz.	104. tydz.
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
% pacjentów uzyskujących ASAS20						
EMBARK	ETA/ETA 50 mg	65/100 (65,0%)	71/100 (71,0%)	65/100 (65,0%)	71/100 (71,0%)	70/100 (70,0%)
EMBARK	PLA/ETA 50 mg	75/105 (71,4%)	76/105 (72,4%)	74/105 (70,5%)	78/105 (74,3%)	83/105 (79,0%)
RAPID-axSpA	CER 200 + 400 mg	66/97 (68,0%)	68/97 (70,1%)	b.d.	59/97 (60,8%)	b.d.
% pacjentów uzyskujących ASAS40						

Badanie	Interwencja	24. tydz.	48. tydz.	80. tydz.	92-96. tydz.	104. tydz.
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
EMBARK	ETA/ETA 50 mg	44/100 (44,0%)	52/100 (52,0%)	49/100 (49,0%)	57/100 (57,0%)	56/100 (56,0%)
EMBARK	PLA/ETA 50 mg	54/105 (51,4%)	56/105 (53,3%)	61/105 (58,1%)	65/105 (61,9%)	65/105 (61,9%)
RAPID-axSpA	CER 200 + 400 mg	49/97 (50,5%)	56/97 (57,7%)	b.d.	49/97 (50,5%)	b.d.
% pacjentów uzyskujących ASAS 5/6						
EMBARK	ETA/ETA 50 mg	32/100 (32,0%)	38/100 (38,0%)	34/100 (34,0%)	39/100 (39,0%)	40/100 (40,0%)
EMBARK	PLA/ETA 50 mg	45/105 (42,9%)	39/105 (37,1%)	52/105 (49,5%)	52/105 (49,5%)	59/105 (56,2%)
RAPID-axSpA	CER 200 + 400 mg	44/97 (45,4%)	44/97 (45,4%)	b.d.	40/97 (41,2%)	b.d.
% pacjentów uzyskujących ASAS PR						
EMBARK	ETA/ETA 50 mg	32/100 (32,0%)	38/100 (38,0%)	34/100 (34,0%)	39/100 (39,0%)	40/100 (40,0%)
EMBARK	PLA/ETA 50 mg	45/105 (42,9%)	39/105 (37,1%)	52/105 (49,5%)	52/105 (49,5%)	59/105 (56,2%)
RAPID-axSpA	CER 200 + 400 mg	32/97 (33,0%)	30/97 (30,9%)	b.d.	32/97 (33,0%)	b.d.
% pacjentów uzyskujących ASDAS ID						
EMBARK	ETA/ETA 50 mg	47/100 (47,0%)	56/100 (56,0%)	44/105 (41,9%)*	49/105 (46,7%)*	48/105 (45,7%)
EMBARK	PLA/ETA 50 mg	61/105 (58,1%)	65/105 (61,9%)	57/109 (52,3%)*	62/109 (56,9%)*	62/109 (56,9%)
RAPID-axSpA	CER 200 + 400 mg	33/97 (34,0%)	32/97 (33,0%)	b.d.	37/97 (38,1%)	b.d.
% pacjentów uzyskujących BASDAI50						
EMBARK	ETA/ETA 50 mg	50/100 (50,0%)	60/100 (60,0%)	56/100 (56,0%)	62/100 (62,0%)	64/100 (64,0%)
EMBARK	PLA/ETA 50 mg	66/105 (62,9%)	68/105 (64,8%)	70/105 (66,7%)	75/105 (71,4%)	74/105 (70,5%)
RAPID-axSpA	CER 200 + 400 mg	55/97 (56,7%)	59/97 (60,8%)	b.d.	48/97 (49,5%)	b.d.

n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich analizowanych pacjentów w danej grupie; ETA - etanercept; CER - certolizumab pegol; ASAS20 - poprawa o 20% wg kryteriów ASAS (ang. *Assessment of SpondyloArthritis*); ASAS40 - poprawa o 40% wg kryteriów ASAS (ang. *Assessment of SpondyloArthritis*); ASAS 5/6 - poprawa w 5 z 6 domen ASAS (ang. *Assessment of SpondyloArthritis*); ASAS PR - częściowa remisja wg kryteriów ASAS (ang. *Assessment of SpondyloArthritis Partial Remission*); ASDAS ID - nieaktywna choroba wg kryteriów ASDAS (ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Inactive Disease*); BASDAI50 - poprawa o 50% wg kryteriów BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*); b.d. - brak danych.

\* Dane odczytane z wykresu za pomocą programu WebPlotDigitizer.

Tab. 24. Wyniki dla długoterminowych obserwacji - zmienne ciągłe.

Badanie	Interwencja	24. tydz.			48. tydz.			80. tydz.			92-96. tydz.			104. tydz.			
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD	
Zmiana wartości BASDAI																	
EMBARK	ETA/ETA 50 mg	100	-2,86	0,22	100	-3,18	0,23	100	-3,12	0,24	100	-3,35	0,25	100	-3,41	0,24	
EMBARK	PLA/ETA 50 mg	105	-3,26	0,19	105	-3,47	0,22	105	-3,59	0,22	105	-3,77	0,23	105	-3,87	0,23	
RAPID-axSpA	CER 200 mg	46	-3,30	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	
RAPID-axSpA	CER 400 mg	51	-3,20	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	
Zmiana wartości BASFI																	
EMBARK	ETA/ETA 50 mg	100	-1,89	0,22	100	-2,19	0,23	100	-2,23	0,21	100	-2,31	0,23	100	-2,40	0,23	
EMBARK	PLA/ETA 50 mg	105	-1,85	0,20	105	-2,10	0,22	105	-2,19	0,22	105	-2,35	0,22	105	-2,36	0,23	
RAPID-axSpA	CER 200 mg	46	-2,40	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	
RAPID-axSpA	CER 400 mg	51	-2,10	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	
Zmiana wartości BASMI																	
EMBARK	ETA/ETA 50 mg	98	-0,48	0,13	98	-0,54	0,13	98	-0,64	0,14	98	-0,61	0,13	98	-0,61	0,14	
EMBARK	PLA/ETA 50 mg	105	-0,34	0,10	105	-0,44	0,11	105	-0,62	0,11	105	-0,62	0,11	105	-0,55	0,11	
RAPID-axSpA	CER 200 mg	46	-0,50	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	
RAPID-axSpA	CER 400 mg	51	-0,40	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	
Zmiana wartości ASDAS																	
EMBARK	ETA/ETA 50 mg	99	-1,48	0,11	99	-1,62	0,11	99	-1,53	0,12	99	-1,63	0,12	99	-1,59	0,12	
EMBARK	PLA/ETA 50 mg	104	-1,55	0,11	104	-1,63	0,12	104	-1,61	0,12	104	-1,70	0,12	104	-1,68	0,12	
RAPID-axSpA	CER 200 mg	46	-1,80	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	
RAPID-axSpA	CER 400 mg	51	-1,70	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	
Zmiana wartości SPARCC (SI joints)																	
EMBARK	ETA/ETA 50 mg	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	74	-6,00	1,15
EMBARK	PLA/ETA 50 mg	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	79	-3,36	0,84
RAPID-axSpA	CER 200 mg	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
RAPID-axSpA	CER 400 mg	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zmiana wartości ASQoL																	

Badanie	Interwencja	24. tydz.			48. tydz.			80. tydz.			92-96. tydz.			104. tydz.		
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD
EMBARK	ETA/ETA 50 mg	106	-3,1	0,5*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
EMBARK	PLA/ETA 50 mg	109	-3,2	0,4*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
RAPID-axSpA	CER 200 + 400 mg	97	-5,69	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Całkowity wynik bólu pleców (ang. <i>total back pain</i> )																
EMBARK	ETA/ETA 50 mg	98	-2,8	0,3**	91	-3,1	0,3**	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
EMBARK	PLA/ETA 50 mg	103	-2,9	0,2**	99	-3,2	0,3**	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
RAPID-axSpA	CER 200 mg	46	-3,7	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
RAPID-axSpA	CER 400 mg	51	-2,9	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
MOS-SPI (MOS sleep scale II)																
EMBARK	ETA/ETA 50 mg	106	-7,7	1,8*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
EMBARK	PLA/ETA 50 mg	109	-10,0	1,7*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
RAPID-axSpA	CER 200 mg	46	-14,58	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
RAPID-axSpA	CER 400 mg	51	-16,61	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

N - liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; śr. - średnia wartość zmiany w stosunku do wartości wyjściowej; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); ETA - etanercept; CER - certolizumab pegol; BASDAI - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI - *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; BASMI - *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*; ASDAS - *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; SPARCC (SI joints) - *Sacroiliac Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (sacroiliac joints)*; b.d. - brak danych.

\* błąd standardowy (ang. *standard error, SE*); \*\* błąd standardowy średniej (ang. *standard error of mean, SEM*).

## 6 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Podczas 104-tygodniowej obserwacji w badaniu EMBARK [Dougados 2017a] u 176/224 (79%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (etanercept/etanercept: 88/111 [79%], placebo/etanercept: 88/113 [78%]). W grupie leczonej etanerceptem przez cały okres badania najczęstsze zdarzenia niepożądane (tj. występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów) to zapalenie nosogardzieli (23%), biegunka (10%), infekcje górnych dróg oddechowych (9%), bóle głowy i wysypka (każde po 8%), rumień w miejscu iniekcji oraz zapalenie żołądka i jelit (każde po 7%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie oskrzeli i grypa (każde po 6%), zapalenie błony naczyniowej, ból górnej części brzucha, zapalenie zatok oraz zapalenie błony śluzowej (każde po 5%). W grupie placebo/etanerceptu najczęstsze zdarzenia niepożądane to: zapalenie nosogardzieli (20%), zakażenie górnych dróg oddechowych (12%); biegunka (8%); bóle głowy i zapalenie gardła (każde po 7%); zapalenie żołądka i jelit, zapalenie oskrzeli, grypa, nudności i ból pleców (każde po 6%); oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia i reakcja miejsca wstrzyknięcia (każde po 5%).

Wśród 17/224 (8%) pacjentów wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane (etanercept/etanercept: 9/111 [8%], placebo/etanercept: 8/113 [7%]), a 13/224 (6%) przerwało uczestnictwo w badaniu ze względu na zdarzenie niepożądane (etanercept/etanercept: 7/111 [6%], placebo/etanercept: 6/113 [5%]). Zidentyfikowane przez badacza infekcje zostały opisane u 80/224 (36%) pacjentów (etanercept/etanercept: 41/111 [37%], placebo/etanercept: 39/113 [35%]); jeden przypadek zakażenia uznano za poważny (ropień odbytu, który wystąpił u 1/113 [1%] pacjentów w grupie placebo/etanerceptu). W trakcie badania nie zgłaszano przypadków aktywnej gruźlicy, nowotworów lub zgonów. U jednego pacjenta stwierdzono zaburzenie demielinizacyjne (stwardnienie rozsiane), które spowodowało, że pacjent wycofał się z badania. Zgłaszano przypadek półpaśca, który nie był uznany za poważny; etanercept został wycofany u tego pacjenta i zdarzenie niepożądane ustąpiło.

Szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 104 tygodni badania EMBARK przedstawiono w Tab. 25.

**Tab. 25. Zdarzenia niepożądane podczas długoterminowej (104 tyg.) obserwacji badania EMBARK.**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Zdarzenie niepożądane	ETA/ETA	PLA/ETA
Poważne zdarzenia niepożądane			
Choroby serca	Zapalenie mięśnia sercowego	1/111 (0,90%)	0/113 (0,00%)
Choroby ucha i błędnika	Upośledzenie słuchu	0/111 (0,00%)	1/113 (0,88%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Hemoroidy	1/111 (0,90%)	0/113 (0,00%)
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	Gorączka	0/111 (0,00%)	1/113 (0,88%)

Choroby wątroby i dróg żółciowych	Kamica żółciowa	3/111 (2,70%)	0/113 (0,00%)
Infekcje i choroby pasożytnicze	Ropień odbytu	0/111 (0,00%)	1/113 (0,88%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Kontuzja	0/111 (0,00%)	1/113 (0,88%)
	Zerwanie więzadła	0/111 (0,00%)	1/113 (0,88%)
	Zwichnięcie więzadła	0/111 (0,00%)	1/113 (0,88%)
	Uraz łokotki	0/111 (0,00%)	1/113 (0,88%)
	Złamanie kości promieniowej	0/111 (0,00%)	1/113 (0,88%)
	Rana	0/111 (0,00%)	1/113 (0,88%)
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Wypadnięcie dysku międzykręgowego	1/111 (0,90%)	0/113 (0,00%)
	Spdyloartropatia	2/111 (1,80%)	0/113 (0,00%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Mięśniak macicy	1/111 (0,90%)	0/113 (0,00%)
Choroby układu nerwowego	Stwardnienie rozsiane	0/111 (0,00%)	1/113 (0,88%)
Choroby nerek i dróg moczowych	Kamienie dróg moczowych	0/111 (0,00%)	1/113 (0,88%)
Łącznie poważne zdarzenia niepożądane		9/111 (8,11%)	8/113 (7,08%)
Pozostałe zdarzenia niepożądane (nie wliczając poważnych)			
Choroby oka	Zapalenie błony naczyniowej oka	6/111 (5,41%)	3/113 (2,65%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka	11/111 (9,91%)	9/113 (7,96%)
	Nudności	2/111 (1,80%)	7/113 (6,19%)
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	Rumień w miejscu iniekcji	8/111 (7,21%)	6/113 (5,31%)
	Reakcja w miejscu iniekcji	7/111 (6,31%)	6/113 (5,31%)
Infekcje i choroby pasożytnicze	Zapalenie oskrzeli	7/111 (6,31%)	7/113 (6,19%)
	Zapalenie żołądka i jelit	8/111 (7,21%)	7/113 (6,19%)
	Grypa	7/111 (6,31%)	7/113 (6,19%)
	Zapalenie nosogardzieli	26/111 (23,42%)	23/113 (20,35%)

	Zapalenie gardła	5/111 (4,50%)	8/113 (7,08%)
	Zapalenie zatok	6/111 (5,41%)	4/113 (3,54%)
	Infekcja górnych dróg oddechowych	10/111 (9,01%)	14/113 (12,39%)
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	2/111 (1,80%)	7/113 (6,19%)
	Mialgia	6/111 (5,41%)	3/113 (2,65%)
Choroby układu nerwowego	Ból głowy	9/111 (8,11%)	8/113 (7,08%)
Choroby skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	9/111 (8,11%)	3/113 (2,65%)
Łącznie pozostałe zdarzenia niepożądane		86/111 (77,48%)	87/113 (76,99%)
Łącznie wszystkie zdarzenia niepożądane		95/111 (85,59%)	95/113 (84,07%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		7/111 (6,31%)	6/113 (5,31%)

ETA - etanercept; PLA - placebo.

Kategorie zgodnie z klasyfikacją MedDRA v 17.1.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze strony internetowej ADRreports. Na tej stronie można przeglądać dane o podejrzewanych działaniach niepożądanych związanych z zastosowaniem leków dopuszczonych w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Ze względu na brak danych dla preparatu Erelzi, przytoczono dane dla oryginalnego preparatu etanerceptu - Enbrel. Liczby zdarzeń niepożądanych przytoczono z podziałem na poszczególne układy narządowe zgodnie z klasyfikacją MedDRA. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 26.

**Tab. 26. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 21.09.2017) [adrreports.eu].**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	2949
Choroby serca	4291
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	353
Choroby ucha i błędnika	1106
Choroby endokrynologiczne	535
Choroby oka	4252
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8663
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	26 095
Choroby wątroby i dróg żółciowych	1906
Choroby układu odpornościowego	2877



Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Infekcje i choroby pasożytnicze	25 676
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	9385
Odchylenia w parametrach badań	7627
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2684
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	21 696
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9204
Choroby układu nerwowego	11 139
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	934
Kwestie związane z produktem	593
Choroby psychiatryczne	3839
Choroby nerek i dróg moczowych	2681
Choroby układu rozrodczego i piersi	1313
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	9016
Choroby skóry i tkanki podskórnej	9401
Zaburzenia społeczne	858
Procedury chirurgiczne i medyczne	2274
Choroby naczyniowe	3982
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>175 329</b>

## 7 Analiza wyników efektywności praktycznej

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej publikacji, która opisywałaby dane odnoszące się do efektywności praktycznej pochodzące z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, RWD lub *real world evidence*, RWE).

## 8 Dyskusja i ograniczenia

### 8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania etanerceptu (Erelzi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych w porównaniu do certolizumabu pegol (Cimzia®).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. Analizę przeprowadzono poprzez porównanie pośrednie.

Do dnia 25.09.2017, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu 2 prace pełno tekstowe opisujące randomizowane kontrolowane próby kliniczne (1 badanie porównujące etanercept z placebo i 1 badanie porównujące certolizumab pegol z placebo). Nie zidentyfikowano żadnych prac opisujących badania efektywności praktycznej ani przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

Dodatkowo w analizie uwzględniono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pozyskane z długoterminowych obserwacji włączonych badań.

Badanie EMBARK cechowało niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w skali Cochrane, natomiast badanie dla komparatora - RAPID-nr-axSpA cechowało nieznane ryzyko. Obniżenie punktacji było związane przede wszystkim z brakiem informacji na temat metody, przy użyciu której przeprowadzono randomizację badania oraz braku informacji na temat ewentualnego zaślepienia badaczy względem oceny efektów klinicznych.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących etanercept i grupą otrzymujących certolizumab pegol w zakresie takich punktów końcowych, jak odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6, odsetek pacjentów uzyskujących częściową remisję wg kryteriów ASAS, odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg kryteriów ASDAS, odsetek pacjentów uzyskujących BASDAI50 czy zmiana wartości SPARCC. W przypadku zmiany wartości takich drugorzędowych parametrów, jak BASDAI, BASFI, BASMI i ASDAS w stosunku do wartości wyjściowych uzyskano nieznaczne istotne statystycznie różnice na niekorzyść etanerceptu.

Obserwowano porównywalny profil bezpieczeństwa obu preparatów w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz poważnych infekcji. W przypadku częstości występowania infekcji ogółem odnotowano istotnie statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa etanerceptu przy zastosowaniu miary efektu w postaci różnicy

ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Przy zastosowaniu ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) wyniki dla obu grup były porównywalne.

## 8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

### 8.2.1 Ograniczenia analizy

- Brak badań *head-to-head* porównujących etanercept i certolizumab, który spowodował konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego przy użyciu komparatora pośredniego w postaci placebo. Porównanie pośrednie cechuje mniejsza wiarygodność, niż porównanie bezpośrednie i niesie ze sobą większe ryzyko popełnienia błędu systematycznego.
- Mała liczba badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu - zidentyfikowano tylko jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym uwzględniono populację 225 pacjentów. Powodem małej liczby doniesień może być fakt, iż tak zdefiniowane wskazanie zostało wyodrębnione relatywnie niedawno - wcześniej nie było traktowane jako oddzielna jednostka chorobowa, a jako wczesna postać ZZSK.
- Nie odnaleziono wiarygodnych danych na temat skuteczności praktycznej etanerceptu. Podobnie jak w przypadku badań pierwotnych, powodem jest zapewne fakt, iż jest to relatywnie nowe wskazanie.
- Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy, w związku z czym brak jest punktu odniesienia dla wyników uzyskanych w niniejszej analizie. Brak opracowań wtórnych jest naturalną konsekwencją niewielkiej liczby badań pierwotnych i w sytuacji, gdy dostępne jest zaledwie jedno RCT spełniające kryteria włączenia, fakt ten nie ma wpływu na wiarygodność analizy.
- Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla 24. tygodnia analizy ze względu na fakt, iż w badaniu EMBARK po 12. tygodniu pacjenci z grupy przyjmujących placebo zaczęli otrzymywać etanercept, w związku z czym mimo dalszego utrzymania podziału na dwie grupy, brak jest realnej grupy kontrolnej.
- Badanie dla etanerceptu dotyczy preparatu oryginalnego (Enbrel®), natomiast wniosek dotyczy preparatu biopodobnego, tj. Erelzi®. Fakt ten nie powinien mieć wpływu na wyniki analizy ze względu na wykazaną w badaniach farmakokinetycznych biorównoważność leku Erelzi i leku referencyjnego, tj. Enbrel pod względem profilu farmakokinetycznego i brak istotnych różnic w bezpieczeństwie, tolerancji i immunogenności.

### 8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- W przypadku danych z zakresu bezpieczeństwa leczenia ekstrahowanych z badania dla certolizumabu nie zidentyfikowano wartości uzyskanych w podgrupie z nr-axSpA, co skutkowało koniecznością uwzględnienia danych dla całej populacji ze spondyloartropatią osiową, co może wpływać na uzyskane wyniki, jednak biorąc pod

uwagę fakt, że bezpieczeństwo i tolerancja leku są niezależne od jednostki chorobowej, w której się go stosuje, wpływ ten powinien być minimalny.

- Dane z zakresu bezpieczeństwa z fazy kontrolowanej badania były dostępne z 12. tygodnia w przypadku etanerceptu i dla 24. tygodnia w przypadku certolizumabu, co stanowi dwukrotnie dłuższy czas ekspozycji i może mieć potencjalny wpływ na uzyskane wyniki.
- W przypadku danych z zakresu bezpieczeństwa leczenia ekstrahowanych z badania dla certolizumabu należy mieć na uwadze, że po 16. tygodniu w badaniu możliwa była opcja *early escape*, która umożliwiła przechodzenie pacjentów z grupy placebo do grupy certolizumabu, przy czym brak jest danych na temat skali tego zjawiska. Fakt ten może mieć wpływ na wyniki uzyskane w 24. tygodniu badania ze względu na możliwy krótszy czas ekspozycji na lek niż wskazuje na to horyzont analizy.
- W badaniu RAPID-axSpA raportowano oddzielne wyniki dla dwóch grup certolizumabu - zróżnicowanych ze względu na schemat dawkowania leku: 200 mg 2 razy w tygodniu lub 400 mg 4 razy w tygodniu. Obie dawki są zarejestrowane oraz uwzględnione w programie lekowym, stąd zdecydowano, aby na potrzeby niniejszej analizy ich nie rozróżniać i przyjąć wartości skumulowane. W przypadku zmiennych ciągłych kumulowanie danych polegało na obliczeniu średniej ważonej wielkością próby oraz wartości odchylenia standardowego wyliczonej w oparciu o wariancje międzygrupowe, co może mieć nieznaczący wpływ na uzyskane wyniki.
- W przypadku analizowania danych z zakresu długoterminowej skuteczności należy mieć na uwadze, że populacja otrzymująca placebo, u której nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu przechodziła do grupy otrzymującej aktywną terapię.
- Ze względu na sposób prezentacji danych w publikacjach źródłowych, długoterminowe dane dotyczące skuteczności leczenia z badania EMBARK przedstawiono w rozbiciu na dwie grupy - pacjentów, którzy przez cały czas trwania badania otrzymywali etanercept oraz pacjentów, którzy podczas fazy zaślepionej otrzymywali placebo, a następnie po 12. tygodniu zaczęli otrzymywać etanercept.
- W przypadku długoterminowych danych dotyczących skuteczności z badania RAPID-axSpA dla zmiennych binarnych przedstawiono dane kumulatywne dla połączonych grup otrzymujących certolizumab pegol w dawce 200 i 400 mg, natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, ze względu na brak raportowania wartości parametrów zmienności, zdecydowano się nie łączyć wyników uzyskanych w obu grupach i przedstawić je oddzielnie.
- W przypadku zmiennych ciągłych z zakresu długoterminowej skuteczności ekstrahowanych z badania RAPID-axSpA podano wyłącznie dane z 24. tygodnia ze względu na odmienny sposób raportowania wyników - dane dotyczące wartości BASDAI, BASMI, BASFI czy ASDAS uzyskane powyżej 24. tygodnia były raportowane jako wartość uzyskana w danym punkcie czasowym, a nie - jak w przypadku danych dla etanerceptu - jako zmiana w stosunku do wartości wyjściowej.

- W przypadku badania porównującego certolizumab z placebo ryzyko popełnienia błędu systematycznego według skali opisowej Cochrane oceniono jako nieznane. Obniżenie punktacji było związane przede wszystkim z brakiem informacji na temat metody, przy użyciu której przeprowadzono randomizację badania oraz braku informacji na temat ewentualnego zaślepienia badaczy względem oceny efektów klinicznych.

## 8.3 Wyniki innych analiz

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych, które kwalifikowałyby się do włączenia do niniejszej analizy.

## 8.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania etanerceptu w terapii pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów.

W toku przeglądu nie zidentyfikowano żadnego badania kontrolowanego porównującego bezpośrednio etanercept z certolizumabem w tej populacji. Analizę oparto w związku z tym na jednym badaniu randomizowanym porównującym etanercept z placebo (EMBARC), które porównano pośrednio metodą Buchera z jednym badaniem porównującym certolizumab pegol z placebo (RAPID-axSpA). Konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego obniża siłę dowodów płynąca z niniejszego zestawienia.

Badanie EMBARK porównujące etanercept z placebo cechuje niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego, jednak badanie RAPID-axSpA cechuje nieznane ryzyko, wynikające z braku informacji na temat metody, przy użyciu której przeprowadzono randomizację badania oraz braku informacji na temat ewentualnego zaślepienia badaczy względem oceny efektów klinicznych.

Badanie EMBARK przeprowadzono w umiarkowanie licznej populacji 215 pacjentów, natomiast populacja ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych z badania RAPID-axSpA liczy 97 pacjentów (cała populacja, bez rozróżnienia statusu zmian radiologicznych liczy 218 pacjentów). Oba uwzględnione w analizie badania opisano jako randomizowane, kontrolowane placebo i podwójnie zaślepione. Jedynie w badaniu RAPID-axSpA dla certolizumabu brak jest informacji na temat tego, czy zaślepienie dotyczyło również badaczy oceniających efekty kliniczne, jednak ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych, tj. odpowiedź ASAS, brak aktywności choroby wg ASDAS, odpowiedź BASDAI50, zmiana wartości parametrów BASDAI, BASFI, BASMI, ASDAS i SPARCC, ewentualny brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na uzyskane wyniki.

## 9 Wnioski

Wyniki porównania pośredniego etanerceptu z certolizumabem wskazują na porównywalną efektywność kliniczną oraz zbliżony profil bezpieczeństwa obu inhibitorów TNF. Wykazano istotność statystyczną na niekorzyść etanerceptu w zakresie części drugorzędowych punktów końcowych (zmienne ciągłe, takie jak zmiana wartości BASDAI, BASFI, BASMI i ASDAS w stosunku do wartości wyjściowych), jednak obserwowane różnice są relatywnie niewielkie i mogą nie nieść ze sobą istotności klinicznej. Należy mieć na uwadze, że spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych stanowi suwerenną jednostkę chorobową od relatywnie niedawna. Ten fakt może tłumaczyć niewielką liczbę zidentyfikowanych badań klinicznych i tym samym dość małą populację objętą analizą, a także brak doniesień z zakresu efektywności praktycznej. Zgodnie z danymi z literatury oraz zapisami wytycznych klinicznych, nie ma dowodów na różnice w skuteczności różnych inhibitorów TNF, a przy braku skuteczności jednego inhibitora TNF zwykle zaleca się jego zmianę na inny lek z tej grupy. Wyniki niniejszej analizy zdają się potwierdzać te wnioski, a jednocześnie wprowadzenie refundacji kolejnego inhibitora TNF w niniejszym wskazaniu umożliwiłoby zalecaną w wytycznych zmianę leczenia przy nieskuteczności certolizumabu i tym samym stanowiło odpowiedź na swego rodzaju niezaspokojone potrzeby medyczne.

# Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

## Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 25.09.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Spondylarthropathies"[Mesh]	21439
#2	Spondylarthropathy[Text Word]	487
#3	Spondyloarthropathy[Text Word]	1513
#4	Spondyloarthropathies[Text Word]	1334
#5	spondyloarthritis[Text Word]	2672
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	24297
#7	non-radiographic[Text Word]	206
#8	nonradiographic[Text Word]	152
#9	#7 OR #8	355
#10	axial[Text Word]	76210
#11	#6 AND #9 AND #10	232
#12	Etanercept[MeSH Terms]	5016
#13	Etanercept[Text Word]	7233
#14	Enbrel[Text Word]	263
#15	Erelzi[Text Word]	2
#16	TNFR-Fc Fusion Protein[Text Word]	20
#17	Fusion Protein, TNFR-Fc[Text Word]	70
#18	Protein, TNFR-Fc Fusion[Text Word]	727
#19	TNFR Fc Fusion Protein[Text Word]	20
#20	TNR-001[Text Word]	2
#21	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	7373
#22	"certolizumab pegol"[Supplementary Concept]	426
#23	certolizumab[Text Word]	901
#24	CDP870[Text Word]	24
#25	"CDP 870"[Text Word]	15
#26	Cimzia[Text Word]	25
#27	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	921
#28	#21 OR #27	7966
#29	#11 AND #28	47



**Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 25.09.2017.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	532
#2	MeSH descriptor: [Spondylarthropathies] explode all trees	810
#3	Spondylarthropathy	17
#4	Spondyloarthropathy	94
#5	Spondyloarthropathies	54
#6	spondyloarthritis	407
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1232
#8	non-radiographic	107
#9	nonradiographic	30
#10	#8 OR #9	132
#11	axial	2385
#12	#7 AND #10 AND #11	123
#13	MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees	426
#14	Etanercept	1456
#15	Enbrel	83
#16	Erelzi	0
#17	TNFR-Fc Fusion Protein	17
#18	TNFR Fc Fusion Protein	19
#19	TNR-001	2
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1467
#21	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	74
#22	CDP870	16
#23	CDP 870	7
#24	Cimzia	26
#25	#21 OR #22 OR #23 OR #24	101
#26	#20 OR #25	1547
#27	#12 AND #26	37

**Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 25.09.2017.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'spondyloarthritis'/exp OR spondyloarthritis	6423
#2	nonradiographic	249
#3	'non radiographic'	626
#4	#2 OR #3	838

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	axial	90 439
#6	#1 AND #4 AND #5	650
#7	'etanercept'/exp OR 'etanercept'	26 218
#8	'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol'	4576
#9	#7 OR #8	28 582
#10	#6 AND #9	184

## Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 25.09.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Spondylarthropathies"[Mesh]	21439
#2	Spondylarthropathy[Text Word]	487
#3	Spondyloarthropathy[Text Word]	1513
#4	Spondyloarthropathies[Text Word]	1334
#5	spondyloarthritis[Text Word]	2672
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	24297
#7	non-radiographic[Text Word]	206
#8	nonradiographic[Text Word]	152
#9	#7 OR #8	355
#10	axial[Text Word]	76210
#11	#6 AND #9 AND #10	232
#12	Etanercept[MeSH Terms]	5016
#13	Etanercept[Text Word]	7233
#14	Enbrel[Text Word]	263
#15	Erelzi[Text Word]	2
#16	TNFR-Fc Fusion Protein[Text Word]	20
#17	Fusion Protein, TNFR-Fc[Text Word]	70
#18	Protein, TNFR-Fc Fusion[Text Word]	727
#19	TNFR Fc Fusion Protein[Text Word]	20
#20	TNR-001[Text Word]	2
#21	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	7373
#22	real world[Text Word]	23705
#23	practic*[Text Word]	1166903
#24	effectiveness[Text Word]	364063
#25	retrospective[Text Word]	771591
#26	#22 OR #23 OR #24 OR #25	2196378

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#27	#11 AND #21 AND #26	4

**Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 25.09.2017.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	532
#2	MeSH descriptor: [Spondylarthropathies] explode all trees	810
#3	Spondylarthropathy	17
#4	Spondyloarthropathy	94
#5	Spondyloarthropathies	54
#6	spondyloarthritis	407
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1232
#8	non-radiographic	107
#9	nonradiographic	30
#10	#8 OR #9	132
#11	axial	2385
#12	#7 AND #10 AND #11	123
#13	MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees	426
#14	Etanercept	1456
#15	Enbrel	83
#16	Erelzi	0
#17	TNFR-Fc Fusion Protein	17
#18	TNFR Fc Fusion Protein	19
#19	TNR-001	2
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1467
#21	#12 AND #20	32

**Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 25.09.2017.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'spondyloarthritis'/exp OR spondyloarthritis	6423
#2	nonradiographic	249
#3	'non radiographic'	626
#4	#2 OR #3	838
#5	axial	90 439
#6	#1 AND #4 AND #5	650
#7	'etanercept'/exp OR 'etanercept'	26 218

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	#6 AND #7	124

## Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 33. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 25.09.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Spondylarthropathies"[Mesh]	21439
#2	Spondylarthropathy[Text Word]	487
#3	Spondyloarthropathy[Text Word]	1513
#4	Spondyloarthropathies[Text Word]	1334
#5	spondyloarthritis[Text Word]	2672
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	24297
#7	non-radiographic[Text Word]	206
#8	nonradiographic[Text Word]	152
#9	#7 OR #8	355
#10	axial[Text Word]	76210
#11	#6 AND #9 AND #10	232
#12	Etanercept[MeSH Terms]	5016
#13	Etanercept[Text Word]	7233
#14	Enbrel[Text Word]	263
#15	Erelzi[Text Word]	2
#16	TNFR-Fc Fusion Protein[Text Word]	20
#17	Fusion Protein, TNFR-Fc[Text Word]	70
#18	Protein, TNFR-Fc Fusion[Text Word]	727
#19	TNFR Fc Fusion Protein[Text Word]	20
#20	TNR-001[Text Word]	2
#21	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	7373
#22	"certolizumab pegol"[Supplementary Concept]	426
#23	certolizumab[Text Word]	901
#24	CDP870[Text Word]	24
#25	"CDP 870"[Text Word]	15
#26	Cimzia[Text Word]	25
#27	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	921
#28	#21 OR #27	7966
#29	#11 AND #28	47

Tab. 34. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 25.09.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	532
#2	MeSH descriptor: [Spondylarthropathies] explode all trees	810
#3	Spondylarthropathy	17
#4	Spondyloarthropathy	94
#5	Spondyloarthropathies	54
#6	spondyloarthritis	407
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1232
#8	non-radiographic	107
#9	nonradiographic	30
#10	#8 OR #9	132
#11	axial	2385
#12	#7 AND #10 AND #11	123
#13	MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees	426
#14	Etanercept	1456
#15	Enbrel	83
#16	Erelzi	0
#17	TNFR-Fc Fusion Protein	17
#18	TNFR Fc Fusion Protein	19
#19	TNR-001	2
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1467
#21	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	74
#22	CDP870	16
#23	CDP 870	7
#24	Cimzia	26
#25	#21 OR #22 OR #23 OR #24	101
#26	#20 OR #25	1547
#27	#12 AND #26	37

Tab. 35. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 25.09.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'spondyloarthritis'/exp OR spondyloarthritis	6423
#2	nonradiographic	249
#3	'non radiographic'	626
#4	#2 OR #3	838

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	axial	90 439
#6	#1 AND #4 AND #5	650
#7	'etanercept'/exp OR 'etanercept'	26 218
#8	'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol'	4576
#9	#7 OR #8	28 582
#10	#6 AND #9	184

## Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

### Badania pierwotne

#### Etanercept vs placebo

##### EMBARK

##### główna publikacja

Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, Miceli-Richard C, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Rahman MU, Logeart I, Wajdula J, Koenig AS, Vlahos B, Alvarez D, Bukowski JF. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Aug;66(8):2091-102.

##### pozostałe publikacje

Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, Lenaerts J, van den Bosch F, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Jones H, Marshall L, Logeart I, Vlahos B, Bukowski JF, Maksymowych WP. Effects of Long-Term Etanercept Treatment on Clinical Outcomes and Objective Signs of Inflammation in Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: 104-Week Results From a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 May 8. doi: 10.1002/acr.23276. [Epub ahead of print]

Dougados M, Logeart I, Szumski A, Coindreau J, Jones H. Evaluation of whether extremely high enthesitis or Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) scores suggest fibromyalgia and confound the anti-TNF response in early non-radiographic axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 May-Jun;35 Suppl 105(3):50-53.

Dougados M, Tsai WC, Saaibi DL, Bonin R, Bukowski J, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S. Evaluation of Health Outcomes with Etanercept Treatment in Patients with Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2015 Oct;42(10):1835-41.

Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, Van den Bosch F, Logeart I, Wajdula J, Jones H, Marshall L, Bonin R, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S, Bukowski JF. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jul;75(7):1328-35.

Wei JC, Tsai WC, Citera G, Kotak S, Llamado L. Efficacy and safety of etanercept in patients from Latin America, Central Europe and Asia with early non-radiographic axial spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis.* 2016 Nov 11. doi: 10.1111/1756-185X.12973. [Epub ahead of print]

##### abstrakty konferencyjne

Dougados M, van der Heijde D, Tsai WC, Saaibi D, Bonin R, Marshall L, Jones H, Pedersen R, Vlahos B, Tarallo M. Better Health-Related Quality of Life and Work Capacity in Patients

Achieving Inactive Disease and Clinical Response in Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).

Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, van Den Bosch F, Pedersen R, Bonin R, Jones H, Marshall L, Kotak S, Logeart I, Vlahos B, Bukowski JF, Maksymowych W. Clinical and Imaging Efficacy of Etanercept in Early Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 104-Week Treatment Results [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10).

Maksymowych W, Van Der Heijde D, Dougados M, Sieper J, Braun J, Citera G, Miceli-Richard C, Wei J, Pedersen R, Bonin R, Logeart I, Wajdula J, Bukowski J. Clinical and imaging efficacy of etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis; 48-week treatment data. *Journal of Rheumatology* (2015) 42:7 (1286). Date of Publication: July 2015.

Maksymowych W, Bukowski JF, Marshall L, Szumski A, Jones H. Baseline Characteristics of Early, Delayed, and Non-Responders in a Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10).

### **Certolizumab vs placebo**

#### **RAPID-axSpA**

##### **główna publikacja**

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

##### **pozostałe publikacje**

Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, Landewé R. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Oct; 67(10):1475-1480.

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

Braun J, Baraliakos X, Hermann K-G, et al. 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. *RMD Open* 2017;3:e000430.

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. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Sep 1;56(9):1498-1509.

##### **abstrakty konferencyjne**



Deodhar AA, Dougados M, Landewé R, Sieper J, Maksymowych W, Rudwaleit M, van Den Bosch F, Braun J, Mease PJ, Kivitz A, Walsh J, Davies O, Hoepken B, Peterson L, van der Heijde D. Safety and Efficacy of Certolizumab Pegol over 204 Weeks in Patients with Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).

Maksymowych W, Landewe R, Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Dougados M, Mease P, Reveille J, Walsh J, Kivitz A, Braun J, Deodhar A, Stach C, Hoepken B, Singh P, Sieper J. Effect of certolizumab pegol over 48 weeks in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Journal of Rheumatology* (2014) 41:7 (1495-1496).

Sieper J, Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Maksymowych W,P, Dougados M, Mease P,J, Reveille J, Braun J, Deodhar A, Arledge T, Nurminen T, Landewé R. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in patients with axial spondyloarthritis: 96-week outcomes of the rapid-axSpA trial. *Clinical and Experimental Rheumatology* (2014) 32:5 (785-786).

van der Heijde D, Baraliakos X, Hermann KG, Landewé R, Machado P, Maksymowych W, Davies O, de Peyrecave N, Hoepken B, Bauer L, Nurminen T, Braun J. Four Year Imaging Outcomes in Patients with Axial Spondyloarthritis Treated with Certolizumab Pegol, Including Patients with Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).

## **Badania efektywności praktycznej**

Nie zidentyfikowano.

## **Opracowania wtórne**

Nie zidentyfikowano.

## Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

### Badania pierwotne

Nie wykluczono żadnego badania pierwotnego z przeglądu.

### Badania efektywności praktycznej

Tab. 36. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ciurea 2013	Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, Kissling R, Stekhoven D, Rufibach K, Tamborrini G, Weiss B, Müller R, Nissen MJ, Michel BA, van der Heijde D, Dougados M, Boonen A, Weber U; Rheumatologists of the Swiss Clinical Quality Management Program for Axial Spondyloarthritis. Tumor necrosis factor $\alpha$ inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. <i>Arthritis Rheum.</i> 2013 Dec;65(12):3096-106.	W publikacji nie wyróżniono informacji dla poszczególnych inhibitorów TNF - wszelkie dane dotyczą całej grupy leków traktowanej łącznie.
Glintborg 2017	Glintborg B, Sorensen I.J, Ostergaard M, Dreyer L, Mohamoud A.A, Krogh N.S, Hendricks O, Andersen L.S, Raun J.L, Kowalski M.R, Danielsen L, Pelck R, Nordin H, Pedersen J.K, Kraus D.G.A, Christensen S.R, Hansen I.M.J, Esbesen J, Schlemmer A, Loft A.G, Al Chaer N, Salomonsen L, Hetland M.L. 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>Journal of Rheumatology</i> (2017) 44:1 (59-69).	
Gulfe 2014	Gulfe A, Kapetanovic M.C, Kristensen L.E. Efficacy and drug survival of anti-tumour necrosis factor-alpha therapies in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: An observational cohort study from Southern Sweden. <i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i> (2014) 43:6 (493-497).	
Lubrano 2014	Lubrano E, Perrotta FM, Marchesoni A, D'Angelo S, Ramonda R, Addimanda O, Olivieri I, Punzi L, Salvarani C. Remission in nonradiographic axial spondyloarthritis treated with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ drugs: an Italian multicenter study. <i>J Rheumatol.</i> 2015 Feb;42(2):258-63.	

Wallman 2015	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.	
--------------	---	--

## Opracowania wtórne

Tab. 37. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Callhoff 2014	Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF $\alpha$ blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015 Jun;74(6):1241-8.	Brak porównania między poszczególnymi lekami z grupy inhibitorów TNF.
Corbett 2016	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- $\alpha$ 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, v-vi.	
Fan 2016	Fan M, Liu J, Zhao B, Zhao M, Wu X, Gu J. Indirect comparison of TNF inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. <i>International Journal of Rheumatic Diseases</i> (2016) 19 Supplement 2 (236).	
Kroon 2014	Kroon FPB, van der Burg LRA, Ramiro S, Landewé RBM, Buchbinder R, van derHeijde D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014, Issue 1. Art. No.: CD010952.	Niewłaściwa interwencja - niesteroidowe leki przeciwzapalne.
Olivieri 2016	Olivieri I, Fanizza C, Gilio M, Ravasio R. Efficacy, safety and cost per responder of biologics in the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2016 Sep-Oct;34(5):935-940.	Brak porównania między poszczególnymi lekami z grupy inhibitorów TNF.

## Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 38. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT01258738	Study Comparing Etanercept (ETN) Against a Placebo for Etanercept on a Background Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug (NSAIDs) in the Treatment of Early Spondyloarthritis (SpA) Patients Who do Not Have X-ray Structural Changes (EMBARC)	Etanercept	Placebo	Tak	Dougados 2014 Dougados 2015 Dougados 2017a Dougados 2017b Maksymowych 2015 Wei 2016	Ukończone
NCT02509026	Etanercept Withdrawal And Retreatment Study In Subjects With Nr-ax SpA (RE-EMBARC)	Etanercept	-	Nie	Brak	Rekrutuje pacjentów

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 39. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
B1801381	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response	Etanercept	-	Nie	Brak	Trwające
B1801031	A Multicentre, 12- Week Double Blind Placebo Controlled Randomized Study Of Etanercept On A Background Nsaid In The Treatment Of Adult Subjects With Non Radiographic Axial Spondyloarthritis With A 92-Week Open Label Extension	Etanercept	Placebo	Tak	Dougados 2014 Dougados 2015 Dougados 2017a Dougados 2017b Maksymowych 2015 Wei 2016	Zakończone

## Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 40. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
EMBARK (etanercept vs placebo)	<p>Wiek <math>\geq 18</math> lat i <math>&lt; 50</math> lat.</p> <p>Osiowa SpA - spełnienie diagnostycznych kryteriów ASAS. Objawy choroby występujące <math>&gt; 3</math> miesiące (ale <math>&lt; 5</math> lat).</p> <p>Aktywność choroby w skali BASDAI wynosząca <math>\geq 4</math> punkty.</p> <p>Brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem NLPZ (definiowane jako brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem co najmniej 2 leków z grupy NLPZ, stosowanych oddzielnie przez łączny okres wynoszący <math>&gt; 4</math> tygodni). Przewlekły ból pleców.</p> <p>Stosowanie leków z grupy NLPZ w stałych, optymalnych tolerowanych dawkach przez co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem badania (oraz kontynuacja ich stosowania w czasie trwania badania).</p> <p>Stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.</p> <p>Badanie na obecność gruźlicy zgodnie z lokalnymi wytycznymi.</p>	<p>Jednostronnie lub stopnia <math>&gt; 2</math> dwustronne zapalenie tętnicy szyjnej, określone przez zmodyfikowane w 1984 roku kryteria nowojorskie dla radiograficznej osiowej SpA.</p> <p>Wcześniejsze leczenie środkiem biologicznym (z innego powodu niż zapalenie jelit co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania).</p> <p>Aktywne lub niedawno przebyte (w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) zapalenie błony naczyniowej lub choroba zapalna jelit i leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD) innym niż metotreksat, sulfasalazyna lub hydroksychlorochina w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Prednizon w dawce <math>&gt; 10</math> mg na dobę lub równoważnej (lub zmiana dawkowania) lub terapia kortykosteroidami w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia dożylnego, domięśniowego lub podskórnego.</p>
RAPID-axSpA (certolizumab pegol vs placebo)	<p>Wiek <math>\geq 18</math> lat.</p> <p>Przewlekły ból pleców <math>\geq 3</math> miesięcy.</p> <p>Spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA.</p> <p>Aktywna postać choroby.</p> <p>Poziom CRP <math>&gt; 7,9</math> mg/l i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w obrazie MRI.</p> <p>Nieprawidłowa odpowiedź lub nietolerancja co najmniej 1 NLPZ w ciągu <math>\geq 30</math> dni ciągłego leczenia.</p> <p>Nieprawidłowa odpowiedź lub nietolerancja co najmniej 2 NLPZ w ciągu <math>\geq 2</math> tygodni leczenia.</p>	<p>Stosowanie innych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• certolizumab pegol;</li> <li>• <math>&gt; 2</math> inne leki biologiczne (<math>\geq 1</math> inhibitor TNFalfa).</li> </ul> <p>Choroby i stany współwystępujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła lub nawracająca infekcja w wywiadzie;</li> <li>• ciężka lub zagrażająca życiu infekcja;</li> <li>• aktywna choroba lub wysokie ryzyko gruźlicy, zapalenie wątroby B/C lub HIV;</li> <li>• całkowite zeszytywnienie kręgosłupa.</li> </ul>

## Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 41. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [lata (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Czas trwania choroby (lata) [średnia (SD)]	Obecność zmian zapalnych w obrazie RTG [n (%)]	BASDAI (VAS 0-10) [średnia (SD)]	BASFI (VAS 0-10) [średnia (SD)]	BASMI (0-10) [średnia (SD)]	CRP (mg/dl) [średnia (SD)]	Inne stosowane leki [n (%)]			
										GKS	LMPCh	NLPZ	Wcześniejsze leczenie antyTNF $\alpha$
EMBARK (etanercept vs placebo)	Placebo (n = 109)	32,0 (7,8)	62 (56,9)	2,5 (1,8)	-	6,0 (1,9)	3,9 (2,5)	1,2 (1,3)	6,4 (10,5)*	-	21 (19,3)	-	-
	Etanercept 50 mg (n = 106)	31,9 (7,8)	68 (64,1)	2,4 (1,9)	-	6,0 (1,8)	4,2 (2,5)	1,4 (1,3)	6,8 (10,6)*	-	21 (19,8)	-	-
RAPID-axSpA (certolizumab pegol vs placebo)	Placebo (n = 107)	39,9 (12,4)	65 (60,7)	7,7 (0,3; 50,9) <sup>#</sup>	57 (53,3)	6,4 (1,7)	5,5 (2,1)	4,0 (1,8)	15,0 (0,1; 156,2) <sup>#,†</sup>	-	38 (35,5)	92 (86,0)	26 (24,3)
	Certolizumab 200 mg (n = 111)	39,1 (11,9)	67 (60,4)	6,9 (0,3; 34,2) <sup>#</sup>	65 (58,6)	6,5 (1,6)	5,3 (2,3)	3,7 (1,6)	12,7 (0,1; 174,8) <sup>#,†</sup>	-	31 (27,9)	97 (87,4)	15 (13,5)
	Certolizumab 400 mg (n = 107)	39,8 (11,3)	68 (63,6)	7,9 (0,3; 44,8) <sup>#</sup>	56 (52,3)	6,4 (1,5)	5,4 (2,3)	3,8 (1,7)	12,3 (0,1; 159,9) <sup>#,†</sup>	-	16 (17)	74 (79)	-

n - liczba pacjentów; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); RTG - rentgenografia; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI - Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; CRP - białko c-reaktywne (ang. *c-reactive protein*); GKS - glikokortykosteroidy; LMPCh - leki modyfikujące przebieg choroby; NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne.

\* hsCRP (high sensitivity CRP), mg/l; # mediana (wartość min; wartość max); † mg/L.

## Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 42. Przyczyny nieukończenia badania.

Parametr	EMBARK		RAPID-axSpA		
	Placebo	Etanercept 50 mg	Placebo	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	109	106	107	111	107
Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	109	106	107	111	107
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	109	106	107 <sup>^</sup>	111 <sup>^</sup>	107 <sup>^</sup>
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	113	111	107 <sup>^</sup>	111 <sup>^</sup>	107 <sup>^</sup>
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	3 (2,8)	6 (5,7)	12 (11,2)	6 (5,5)	9 (8,4)
Przyczyny przerywania leczenia [n (%)]					
Brak efektu terapeutycznego	-	-	2 (1,9)	0 (0,0)	3 (2,8)
Naruszenie protokołu	-	-	-	-	-
Działania niepożądane	1 (0,9)	3 (2,8)	2 (1,9)	2 (1,8)	3 (2,8)
Zgon	-	-	-	-	-
Wycofanie pacjenta	-	-	1 (0,9)	2 (1,8)	1 (0,9)
Utrata z obserwacji	-	-	1 (0,9)	2 (1,8)	1 (0,9)
Inne	2 (1,8)*	3 (2,8)*	6 (5,6)	-	1 (0,9)

\* Inne powody przerywania leczenia obejmowały: chęć pacjenta, aby wycofać się z udziału w badaniu oraz naruszenie protokołu.

<sup>^</sup> Subpopulacja ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych: placebo - 50 pacjentów; certolizumab 200 mg - 46 pacjentów; certolizumab 400 mg - 51 pacjentów.

## Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 43. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie	
odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS20	<p>Kryteria odpowiedzi ASAS obejmują poprawę w co najmniej 3 z 4 poniższych domen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowity ból pleców oraz nocny ból pleców (domena złożona);</li> <li>• globalna ocena zdrowia przez pacjenta (VAS);</li> <li>• niepełnosprawność funkcjonalna - złożony wynik 10 podpunktów skali BASFI;</li> <li>• zapalenie kręgosłupa (domena złożona z 5. i 6. podpunktu skali BASDAI).</li> </ul> <p>Kryteria odpowiedzi ASAS20 obejmują co najmniej 20% poprawę i co najmniej 10 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS (0-100) pogorszenie dla czwartej z domen.</p>
odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS40	<p>Kryteria odpowiedzi ASAS obejmują poprawę w co najmniej 3 z 4 poniższych domen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowity ból pleców oraz nocny ból pleców (domena złożona);</li> <li>• globalna ocena zdrowia przez pacjenta (VAS);</li> <li>• niepełnosprawność funkcjonalna - złożony wynik 10 podpunktów skali BASFI;</li> <li>• zapalenie kręgosłupa (domena złożona z 5. i 6. podpunktu skali BASDAI).</li> </ul> <p>Kryteria ASAS40 obejmują co najmniej 40% poprawę i co najmniej 20 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w czwartej z domen.</p>
odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS 5/6	<p>ASAS 5/6 składa się z 6 domen: 4 zastosowanych w ASAS 20 (globalna ocena uczestników, ból, funkcjonowanie, stan zapalny mierzony w skali 0-100, gdzie 0 = brak aktywności choroby i 100 = wysoka aktywność choroby) oraz ruchomości kręgosłupa i reagenta w fazie ostrej, białka C-reaktywnego (CRP). Osiągnięcie ASAS 5/6 wymaga poprawy o 20% w porównaniu z wartością wyjściową w <math>\geq 5</math> domenach i braku pogorszenia w pozostałych domenach.</p>
odsetek pacjentów uzyskujących częściową remisję wg ASAS (ASAS PR)	<p>Częściowa remisja jest zdefiniowana jako wynik 20 jednostek lub mniej (w skali 0-100, gdzie 0 = brak aktywności choroby i 100 = wysoka aktywność choroby) w każdej z 4 ocen w dziedzinach ASAS: globalna ocena uczestników pod względem aktywności choroby, bólu, funkcjonowania i zapalenia. Dla skali, 100 = wysoka aktywność choroby.</p>
odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50	<p>Ocenę aktywności choroby wykonuje się za pomocą BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Wskaźnik BASDAI, przyjmujący maksymalną wartość 10 pkt, oblicza się na podstawie 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa. Każde z pytań ocenia się w oparciu VAS od 0 do 10, a wskaźnik jest średnią wartością wyników z wszystkich 6 pytań. Pytania dla BASDAI:</p>



Punkt końcowy	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości,</li> <li>• ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra,</li> <li>• ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra,</li> <li>• ogólny dyskomfort związany z tkliwością na dotyk lub ucisk jakiegokolwiek regionu ciała,</li> <li>• ogólne nasilenie sztywności porannej obecnej w chwili przebudzenia,</li> <li>• czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min).</li> </ul> <p>Odpowiedź BASDAI50 obejmuje 50-procentową poprawę zgodnie z kryteriami BASDAI.</p>
odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg ASDAS	<p>Wskaźnik ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) ocenia aktywność osiowej spondyloartropatii (zarówno nieradiologicznej, jak i spełniającej kryteria nowojorskie). Łączy ze sobą parametry oceniane przez pacjenta - trzy pytania ze skali BASDAI i całościową ocenę choroby oraz jeden z markerów zapalnych (CRP lub OB). Preferowane jest posługiwanie się białkiem C-reaktywnym (CRP), którego stężenie koreluje z aktywnością choroby, zmianami w MR i szybką progresją spondyloartropatii.</p> <p>Odpowiedź na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie ASDAS co najmniej o 1,1 - klinicznie znacząca poprawa;</li> <li>• zmniejszenie ASDAS co najmniej o 2 punkty - znaczna poprawa.</li> </ul> <p>Nieaktywna choroba wg kryteriów ASDAS oznacza wynik &lt;1,3.</p>
ASDAS-CRP	<p>Wskaźnik ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) ocenia aktywność osiowej spondyloartropatii (zarówno nieradiologicznej, jak i spełniającej kryteria nowojorskie). Łączy ze sobą parametry oceniane przez pacjenta - trzy pytania ze skali BASDAI i całościową ocenę choroby oraz jeden z markerów zapalnych (CRP lub OB). Preferowane jest posługiwanie się białkiem C-reaktywnym (CRP), którego stężenie koreluje z aktywnością choroby, zmianami w MR i szybką progresją spondyloartropatii.</p> <p>Odpowiedź na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie ASDAS co najmniej o 1,1 - klinicznie znacząca poprawa;</li> <li>• zmniejszenie ASDAS co najmniej o 2 punkty - znaczna poprawa.</li> </ul> <p>W tym przypadku wynik ASDAS mierzony jest w oparciu o poziom białka c-reaktywnego (CRP).</p>
zmiana wyniku BASDAI	<p>Ocenę aktywności choroby wykonuje się za pomocą BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Wskaźnik BASDAI, przyjmujący maksymalną wartość 10 pkt, oblicza się na podstawie 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa. Każde z pytań ocenia się w oparciu VAS od 0 do 10, a wskaźnik jest średnią wartością wyników z wszystkich 6 pytań. Pytania dla BASDAI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości,</li> <li>• ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra,</li> <li>• ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra,</li> </ul>

Punkt końcowy	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólny dyskomfort związany z tkliwością na dotyk lub ucisk jakiegokolwiek regionu ciała,</li> <li>• ogólne nasilenie sztywności porannej obecnej w chwili przebudzenia,</li> <li>• czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min).</li> </ul>
zmiana wyniku BASFI	<p>Ocenę funkcjonowania (sprawności fizycznej) wykonuje się za pomocą indeksu BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Wskaźnik BASFI oblicza się na podstawie 10 pytań dotyczących możliwości wykonywania określonych czynności. Każde z zadań ocenia się w oparciu o VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 - brak możliwości takiej aktywności). Wskaźnik jest średnią wartością wyników wszystkich 10 zadań (pytań). Zadania (pytania):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Samodzielne bez pomocy założenie skarpetek lub rajstóp.</li> <li>• Pochylenie do przodu (od pasa) i samodzielne podniesienie ołówka z podłogi.</li> <li>• Samodzielne sięgnięcie do wysokiej półki.</li> <li>• Samodzielne i bez pomocy rąk powstanie z krzesła pozbawionego podłokietników.</li> <li>• Samodzielne powstanie z pozycji leżącej na plecach.</li> <li>• Samodzielne stanie przez 10 minut bez uczucia dyskomfortu.</li> <li>• Samodzielne, bez użycia poręczy lub innych pomocy, wejście po 12-15 stopniach schodów, stawiając tylko jedną nogę na każdym stopniu.</li> <li>• Obejrzenie się przez ramię bez konieczności odwracania całego ciała.</li> <li>• Wykonywanie czynności fizycznych wymagających aktywności (np.: uprawianie sportu, ćwiczeń gimnastycznych, prac w ogrodzie).</li> <li>• Całodzienna aktywność w domu lub w pracy.</li> </ul>
zmiana wyniku BASMI	<p>Ocenę ruchomości kręgosłupa wykonuje się przy zastosowaniu indeksu BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Wskaźnik BASMI ocenia się w 10-punktowej skali, w której 0 oznacza ruchomość bez ograniczeń, a 10 - duże ograniczenie ruchomości. Ocena BASMI obejmuje następujące testy ruchomości kręgosłupa: test Schöbera, odległość tragus-ściana po lewej i po prawej stronie, zgięcie boczne po lewej i prawej stronie, odległość międzykostkową oraz rotację szyi na lewo i prawo.</p>
zmiana wyniku SPARCC (SI joints)	<p>Metoda oceny SPARCC (Sacroiliac Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) ma zastosowanie w przypadku uszkodzeń znalezionych na obrazie rezonansu magnetycznego (MRI) i opiera się na nietypowo zwiększonym sygnale na sekwencji STIR (Short-Tau-Inversion Recovery), przedstawiającym obrzęk szpiku kostnego. Całkowity wynik badania SPARCC (SI) może wynosić od 0 do 72, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe zapalenie stawów. Ujemna wartość zmiany SPARCC w stosunku do poziomu wyjściowego wskazuje na poprawę w stosunku do wartości wyjściowej. Im wyższa wartość ujemna, tym większe jest zmniejszenie stanu zapalnego.</p>
<b>Skuteczność – punkty nieuwzględnione w analizie</b>	
globalna ocena przez pacjenta aktywności choroby w skali VAS	Przyczyna nieuwzględnienia punktu końcowego w analizie: punkt końcowy oceniano wyłącznie w badaniu dla etanerceptu - brak analogicznych danych dla certolizumabu i tym samym brak możliwości porównania obu leków w zakresie tego punktu końcowego.

Punkt końcowy	Komentarz
czas trwania bólu pleców i sztywności porannej	Przyczyna nieuwzględnienia punktu końcowego w analizie: punkt końcowy oceniano wyłącznie w badaniu dla etanerceptu - brak analogicznych danych dla certolizumabu i tym samym brak możliwości porównania obu leków w zakresie tego punktu końcowego.
ocena w skali MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score)	Przyczyna nieuwzględnienia punktu końcowego w analizie: punkt końcowy oceniano wyłącznie w badaniu dla etanerceptu - brak analogicznych danych dla certolizumabu i tym samym brak możliwości porównania obu leków w zakresie tego punktu końcowego.
wynik poziomu białka c-reaktywnego (CRP) o wysokiej czułości (high-sensitivity)	Przyczyna nieuwzględnienia punktu końcowego w analizie: punkt końcowy oceniano wyłącznie w badaniu dla etanerceptu - brak analogicznych danych dla certolizumabu i tym samym brak możliwości porównania obu leków w zakresie tego punktu końcowego.
<b>Bezpieczeństwo</b>	
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie trwania leczenia.
poważne zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie trwania leczenia sklasyfikowane jako poważne, tj. działanie niepożądane, które powoduje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon pacjenta;</li> <li>• zagrożenie życia;</li> <li>• konieczność leczenia szpitalnego lub jego przedłużenie;</li> <li>• trwale lub znaczne inwalidztwo;</li> <li>• wady rozwojowe płodu;</li> <li>• inne, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie.</li> </ul>
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie trwania leczenia i które wymusiły przerwanie leczenia.
infekcje	Infekcje, które wystąpiły w czasie trwania leczenia.
poważne infekcje	Infekcje, które wystąpiły w czasie trwania leczenia i które zostały sklasyfikowane jako poważne.

## Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 44. Metodyka badań.

	Etanercept vs placebo	Certolizumab pegol vs placebo
Badanie	EMBARK	RAPID-axSpA
Metoda badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.
Typ badania	Równoległe.	Równoległe.
Lokalizacja ośrodków	Wieloośrodkowe, ośrodki w 14 krajach (Europa, Azja, Ameryka Południowa).	83 ośrodki, Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska.
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	215	325
Czas obserwacji	12 tyg. jako badanie randomizowane, następnie otwarta kontynuacja badania do 104. tygodnia.	24 tyg. jako badanie randomizowane, następnie otwarta kontynuacja badania do 204. tygodnia.
Populacja	Chorzy z wczesną, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych odpornej na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.	Chorzy spełniający kryteria ASAS dla spondyloartropatii osiowej.
Porównywane interwencje	Etanercept 50 mg, n=106 Placebo, n=109	Certolizumab 200 mg Q2W, n=111 Certolizumab 400 mg Q4W, n=107 Placebo, n=107
Szczegółowy protokół leczenia	Tak.	Tak.
Metody statystyczne	Opisane.	Opisane.
Uzasadnienie liczebności próby	Tak.	Tak.
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez Pfizer Inc.	Opisany, badanie sponsorowane przez UCB Pharma.
Analiza ITT	Tak, mITT.	Tak, mITT dla bezpieczeństwa.
Hipoteza	Superiority.	Superiority. Wyższa skuteczność certolizumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (33% różnica między grupami).

## Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tab. 45. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Interwencja vs placebo							
EMBARC	niskie*	niskie*	niskie**	niskie***	niskie	niskie	niskie
Komparator vs placebo							
RAPID-axSpA	nieznane <sup>^</sup>	nieznane <sup>^</sup>	niskie**	nieznane <sup>^^</sup>	niskie	niskie	nieznane

\* randomizacja 1:1 przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu głosowego; \*\* badanie opisano jako podwójnie zaślepienie; \*\*\* badacze oceniający wyniki MRI byli zaślepieni; <sup>^</sup> nie podano metody randomizacji, wskazano jedynie, że została przeprowadzona centralnie; <sup>^^</sup> brak danych na temat ewentualnego zaślepienia badaczy względem oceny efektów.

### Legenda:

- 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 - nieznanne 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 - nieznanne 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 - nieznanne ryzyko błędu;
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

## Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 46. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 47. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

# Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa etanerceptu (Erelzi®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 21.09.2017

## Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency, EMA)

Na stronie Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) zidentyfikowano komunikaty dotyczące bezpieczeństwa etanerceptu, jednak nie dotyczyły one konkretnie preparatu Erelzi®.

Komunikat EMA z 3 października 2000 r. [EMA 2010] raportuje 10 przypadków ciężkiej dyskrazji wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem. Występowanie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, czasem ze skutkiem śmiertelnym, określono odpowiednio jako rzadkie (mniej niż 1 przypadek na 1000 pacjentów leczonych produktem) i bardzo rzadkie (mniej niż 1 przypadek na 10 000 pacjentów leczonych produktem). Zgodnie z zaleceniami EMA należy zachować ostrożność wśród pacjentów leczonych etanerceptem z historią dyskrazji. Wszyscy pacjenci powinni być poinformowani, że w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na dyskrazję lub infekcję podczas przyjmowania etanerceptu powinni zasięgnąć porady lekarza. Osoby te powinny być w trybie natychmiastowym poddane badaniom, w tym morfologii krwi. Jeśli dyskrazja zostanie potwierdzona, należy przerwać leczenie etanerceptem. W dokumencie aktualizującym z 6 listopada 2000 r. zaraportowano 14 przypadków chorób demielinizacyjnych wśród chorych leczonych etanerceptem i zaleca się ostrożność przy przepisywaniu leku etanercept pacjentom z wcześniej stwierdzoną lub początkową demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego.



Po wydaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu EMA zwróciła również uwagę na możliwość występowania następujących zagrożeń przy przyjmowaniu etanerceptu [EMA 2014]: chorób śródmiąższowych płuc, rozwoju oraz reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby, podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych, łuszczycy, wysypki łuszczycopodobnej, zespołu aktywacji makrofagów, infekcji oportunistycznych, nieczerniakowych nowotworów skóry, chłoniaka, białaczki, nowotworów wieku dziecięcego, raka z komórek Merkla, obwodowej polineuropatii demielinizacyjnej, sarkoidozy, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, infekcji z udziałem bakterii Legionella i Listeria, infekcji i zakażeń pasożytniczych, zapalenia twardówki, układowego zapalenia naczyń, tranzjozowego transportu leku, choroby zapalnej jelit oraz zapalenia wyrostka robaczkowego u dzieci (dotyczy preparatu dla dzieci).

Zidentyfikowano ponadto komunikat EMA z 2003 r. [EMA 2003] informujący o podwyższonym ryzyku poważnej infekcji i neutropenii u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych jednocześnie etanerceptem i anakinrą (produkt leczniczy Kineret), w porównaniu z monoterapią z użyciem jednego z tych leków. Wskazano także na ryzyko znacznego spadku ilości białych krwinek wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem i sulfasalazyną w porównaniu z pacjentami leczonymi jednym z tych leków i częstszym występowaniu zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych abataceptem w połączeniu z lekami biologicznymi.

#### **Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA)**

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa etanerceptu. Dotyczą one głównie ryzyka występowania sarkoidozy u pacjentów leczonych etanerceptem. Odnaleziono również doniesienia dotyczące: ryzyka występowania poważnych zakażeń grzybiczych u chorych przyjmujących adalimumab, certolizumab pegol i etanercept oraz możliwego związku między przyjmowaniem inhibitorów TNF- $\alpha$  (w tym etanerceptu) a powstawaniem: nowotworów, w tym nowotworów wieku dziecięcego (dotyczy preparatów stosowanych u dzieci), chłoniaków i białaczki, chorób demielinizacyjnych, poważnych infekcji skórnych, infekcji z udziałem bakterii Legionella i Listeria, zakażeń oportunistycznych i innych poważnych zakażeń, w tym zakończonych zgonem.

#### **Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)**

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu etanerceptu nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.

#### **Lareb**

Na stronie holenderskiej organizacji Lareb nie zidentyfikowano specyficznych raportów dotyczących etanerceptu, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, a jedynie ogólne informacje z zakresu bezpieczeństwa tego leku [Lareb].

### **Brytyjska agencja ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)**

Na stronie internetowej brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) znaleziono wyłącznie komunikat z zakresu bezpieczeństwa odnoszący się do całej grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ . Komunikat wydano w 2014 roku i dotyczy zwiększonego ryzyka gruźlicy.

Zgodnie z komunikatem [MHRA 2014], TNF- $\alpha$  odgrywa ważną rolę w procesach zapalnych i jest zaangażowany w choroby autoimmunologiczne i odpowiedzi immunologiczne na zakażenie. Inhibicja TNF- $\alpha$  zwiększa podatność na choroby zakaźne, w tym gruźlicę i zwiększa ryzyko reaktywacji ukrytej gruźlicy. Zwiększone ryzyko gruźlicy u pacjentów leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$  zostało potwierdzone w dużych badaniach obserwacyjnych. Raporty dotyczące gruźlicy, w tym zgonów, u pacjentów leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$  nadal spływają w postaci Żółtej Karty. W wielu przypadkach zgłaszano przypadki gruźlicy pozapłucnej, jako choroby lokalnej lub rozproszonej. W jednym z niedawnych przypadków pacjent otrzymujący inhibitor TNF- $\alpha$  zmarł na gruźlicę, której nie rozpoznano. Firmy muszą sporządzić kartę ostrzegawczą dla pacjentów o inhibitorach TNF- $\alpha$ , które specjaliści powinni przekazać pacjentom. Karta ostrzegawcza ostrzega pacjentów o ryzyku chorób zakaźnych, w szczególności gruźlicy. Karta opisuje możliwe objawy gruźlicy i zaleca pacjentom poinformowanie lekarza o objawach zakażeń.

### **Europejska baza zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports)**

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze strony internetowej ADRreports. Na tej stronie można przeglądać dane o podejrzewanych działaniach niepożądanych związanych z zastosowaniem leków dopuszczonych w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Ze względu na brak danych dla preparatu Erelzi, przytoczono dane dla oryginalnego preparatu etanerceptu - Enbrel. Liczby zdarzeń niepożądanych przytoczono z podziałem na poszczególne układy narządowe zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

**Tab. 48. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 21.09.2017) [adrreports.eu].**

<b>Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA</b>	<b>Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance</b>
Choroby krwi i układu limfatycznego	2949
Choroby serca	4291
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	353
Choroby ucha i błędnika	1106
Choroby endokrynologiczne	535
Choroby oka	4252
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8663
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	26 095
Choroby wątroby i dróg żółciowych	1906

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby układu odpornościowego	2877
Infekcje i choroby pasożytnicze	25 676
Urazy, zatrucia i powiktania po zabiegach	9385
Odchylenia w parametrach badań	7627
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2684
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	21 696
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9204
Choroby układu nerwowego	11 139
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	934
Kwestie związane z produktem	593
Choroby psychiatryczne	3839
Choroby nerek i dróg moczowych	2681
Choroby układu rozrodczego i piersi	1313
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	9016
Choroby skóry i tkanki podskórnej	9401
Zaburzenia społeczne	858
Procedury chirurgiczne i medyczne	2274
Choroby naczyniowe	3982
ŁĄCZNIE	175 329

#### Australijska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA)

Na stronie australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA) odnaleziono informację z 2009 roku [TGA 2009] dotyczącą całej grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ . W komunikacie wskazano na związek leków z tej grupy z powstawaniem tocznia rumieniowatego wywołanego przez leki.

Toczeń rumieniowaty układowy jest uważany za wywołany lekami, gdy w odniesieniu do podejrzanego leku spełnione są oba warunki:

- przed leczeniem nie występują objawy tocznia idiopatycznego lub przeciwciąta;
- odzyskanie zdrowia następuje w ciągu roku od wycofania leczenia.

Klinicznie, toczeń rumieniowaty wywołany przez lek powoduje często: ból stawów, ból mięśni i wysypkę skórą, rzadziej występują objawy nerkowe lub neurologiczne. Leczenie wymaga wycofania podejrzanego leku, po którym następuje poprawa, zwykle w ciągu kilku tygodni. Zapalenie stawów może wymagać leczenia za pomocą NLPZ, a ciężkie objawy mogą wymagać krótkotrwałego podawania sterydów.

Inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF) (infliksymab, adalimumab, etanercept) to silne leki immunosupresyjne zarejestrowane w wielu wskazaniach, w tym w leczeniu

reumatoidalnego i łuszczykowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia kręgosłupa i choroby Crohna. Jednakże wiadomo, że niedobór TNF wywołany przez te leki predysponuje niektórych pacjentów do toczenia rumieniowatego wywołanego przez inhibitor TNF.

W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów u dwóch z 3000 pacjentów leczonych adalimumabem wystąpił zespół nowotworowy podobny do toczenia, co skutkowało wycofaniem adalimumabu. Istnieją również doniesienia o przypadkach toczenia rumieniowatego związanego z leczeniem w przypadku leczenia adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem.

Jeśli podejrzewa się toczeń rumieniowaty związany z leczeniem, pacjenci powinni mieć dokonane pomiary przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) i dwuniciowego DNA (dsDNA). Jeśli pacjent leczony inhibitorami TNF wykaże objawy przypominające zespół toczniopodobny i jest pozytywny wobec przeciwciał przeciwko dsDNA, należy przerwać leczenie zgodnie z zaleceniami w dokumentach dla danego inhibitora TNF.

Z kolei w raporcie z 2006 roku [TGA 2006] wskazano na fakt, iż inhibitory TNF-a są związane z kilkoma poważnymi reakcjami. Są to:

- reakcje nadwrażliwości - natychmiast po wstrzyknięciu lub opóźnione;
- poważne i zagrażające życiu zakażenie i posocznica;
- nawrót gruźlicy i innych chorób ziarniniakowych;
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B;
- nowotwory złośliwe, w tym chłoniak;
- reakcje hematologiczne, takie jak pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna;
- choroby i reakcje autoimmunologiczne - np. toczeń wywołany przez leki;
- reakcje neurologiczne, w tym zaburzenia demielinizacyjne i napady padaczkowe;
- nowo powstała niewydolność serca lub pogłębienie zaawansowanej niewydolności serca.

ADRAC otrzymało 319 raportów dotyczących inhibitorów TNF-a od 2000 roku. Najpoważniejsze z nich to: czerniak złośliwy (3 raporty), chłoniak (5), gruźlica (4), zapalenia płuc/infekcje dolnych dróg oddechowych (23), sepsa (10) toczeń lub zespół toczniopodobny (22) i anafilaksja (9). Zgodnie ze statystyką Medicare Australia wydano 57 846 recept na trzy inhibitory TNF-y łącznie stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów od 2000 roku.

Biorąc pod uwagę ich mechanizmy działania, możliwe jest, że stosowanie inhibitorów TNF-a może predysponować pacjentów do zwiększonego ryzyka nowotworów złośliwych lub przyspieszyć ich rozwój. Niedawna metaanaliza randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem infliksymabu lub adalimumabu w reumatoidalnym zapaleniu stawów wykazała, że nowotwory rozwinęły się u 29/319 (0,9%) pacjentów leczonych infliksymabem lub adalimumabem w porównaniu z 3/1428 (0,2%) pacjentów otrzymujących placebo. Ryzyko rozwinienia się złośliwych nowotworów nie różniło się od tego dla placebo przy użyciu inhibitorów TNF-a o małej dawce, ale było 4 razy większe w przypadku dużych dawek

infliksymabu lub adalimumabu. Odnotowano także zwiększone ryzyko nowotworów w przypadku etanerceptu.

W przypadku tych leków zaleca się lekarzom, aby zachowali ostrożność podczas rozważania terapii inhibitorami TNF u pacjentów z chorobą nowotworową lub rozważania kontynuowania leczenia u pacjentów, u których wystąpiły nowotwory.

Niedawna metaanaliza wykazała również dwukrotnie większe ryzyko poważnych zakażeń inhibitorami TNF-a, niezależnie od dawki. Pacjenci otrzymujący inhibitory TNF-a nie powinni otrzymywać jednoczesnych szczepień żywymi szczepionkami, a przed ich użyciem należy rozważyć przeprowadzenie badań przesiewowych u pacjentów z wcześniej istniejącymi zakażeniami, w szczególności zapaleniem wątroby typu B i gruźlicą.

## Aneks 13. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Tab. 49. Wyniki z zakresu skuteczności.

Punkt końcowy	Badanie	OR (95% CI)			RD lub ciągle (95% CI)		
		Etanercept vs placebo	Certolizumab vs placebo	Porównanie pośrednie	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs placebo	Porównanie pośrednie
% pacjentów uzyskujących ASAS20	EMBARK RAPID-axSpA	1,95 (1,12; 3,37)	2,33 (1,16; 4,68)	0,84 (0,34; 2,04)	16,27 (3,10; 29,44)	20,82 (4,13; 37,52)	-4,55 (-25,81; 16,71)
% pacjentów uzyskujących ASAS40	EMBARK RAPID-axSpA	2,88 (1,47; 5,61)	4,74 (2,01; 11,13)	0,61 (0,20; 1,80)	18,52 (7,28; 29,75)	31,42 (17,21; 45,64)	-12,90 (-31,02; 5,22)
% pacjentów uzyskujących ASAS 5/6	EMBARK RAPID-axSpA	4,45 (2,12; 9,37)	9,16 (3,06; 27,44)	0,49 (0,13; 1,83)	23,24 (12,60; 33,88)	36,33 (23,91; 48,75)	-13,09 (-29,44; 3,26)
% pacjentów uzyskujących ASAS PR	EMBARK RAPID-axSpA	2,43 (1,17; 5,04)	6,36 (1,83; 22,12)	0,38 (0,09; 1,62)	12,84 (2,58; 23,09)	22,87 (11,70; 34,03)	-10,03 (-25,19; 5,13)
% pacjentów uzyskujących ASDAS ID	EMBARK RAPID-axSpA	3,16 (1,68; 5,93)	39,40 (2,35; 661,08)	0,08 (0,00; 1,44)	22,57 (10,80; 34,34)	27,84 (18,54; 37,13)	-5,27 (-20,27; 9,73)
% pacjentów uzyskujących BASDAI50	EMBARK RAPID-axSpA	2,49 (1,39; 4,47)	4,94 (2,10; 11,60)	0,50 (0,18; 1,42)	19,96 (7,54; 32,37)	32,45 (18,23; 46,67)	-12,49 (-31,37; 6,39)
Zmiana wartości BASDAI	EMBARK RAPID-axSpA	n.d.	n.d.	n.d.	-0,70 (-0,78; -0,62)	-1,75 (-2,43; -1,08)	1,05 (0,37; 1,73)
Zmiana wartości BASFI	EMBARK RAPID-axSpA	n.d.	n.d.	n.d.	-0,60 (-0,65; -0,55)	-1,80 (-2,48; -1,12)	1,20 (0,52; 1,88)
Zmiana wartości BASMI	EMBARK RAPID-axSpA	n.d.	n.d.	n.d.	0,00 (-0,04; 0,04)	-0,60 (-0,85; -0,35)	0,60 (0,35; 0,85)
Zmiana wartości ASDAS	EMBARK RAPID-axSpA	n.d.	n.d.	n.d.	-0,60 (-0,63; -0,57)	-1,10 (-1,43; -0,77)	0,50 (0,17; 0,83)
Zmiana wartości SPARCC (SI joints)	EMBARK RAPID-axSpA	n.d.	n.d.	n.d.	-3,00 (-3,17; -2,83)	-5,60 (-8,91; -2,29)	2,60 (-0,71; 5,91)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Tab. 50. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa.

Punkt końcowy	Badanie	OR (95% CI)			RD lub ciągłe (95% CI)		
		Etanercept vs placebo	Certolizumab vs placebo	Porównanie pośrednie	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs placebo	Porównanie pośrednie
Jakiegokolwiek AE	EMBARK RAPID- axSpA	1,60 (0,94; 2,70)	1,86 (1,13; 3,06)	0,86 (0,42; 1,78)	11,62 (-1,38; 24,63)	13,07 (2,28; 23,86)	-1,45 (-18,35; 15,45)
SAE	EMBARK RAPID- axSpA	1,02 (0,14; 7,36)	1,08 (0,37; 3,20)	0,94 (0,10; 9,01)	0,03 (-3,44; 3,50)	0,37 (-4,57; 5,32)	-0,34 (-6,38; 5,70)
AE prowadzące do przerwania badania	EMBARK RAPID- axSpA	3,11 (0,32; 30,37)	1,49 (0,29; 7,49)	2,09 (0,13; 34,23)	1,82 (-1,66; 5,29)	0,88 (-2,48; 4,24)	0,94 (-3,89; 5,77)
Infekcje	EMBARK RAPID- axSpA	1,13 (0,46; 2,79)	2,06 (1,22; 3,47)	0,55 (0,19; 1,55)	1,06 (-6,58; 8,70)	15,17 (4,87; 25,46)	-14,11 (- 26,93; -1,29)
Poważne infekcje	EMBARK RAPID- axSpA	0,34 (0,01; 8,35)	2,48 (0,12; 52,17)	0,14 (0,00; 12,74)	-0,88 (-3,31; 1,54)	0,92 (-0,98; 2,82)	-1,80 (-4,88; 1,28)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*).

## Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram QUORUM [Moher 1999]. .....	17
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) –diagram QUORUM [Moher 1999]. .....	18
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram QUORUM [Moher 1999]. .....	20



## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	9
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. ....	11
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. ....	12
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym. ....	12
Tab. 5. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy. ....	21
Tab. 6. Wyjściowa charakterystyka pacjentów ze względu na aktywność i ciężkość choroby zgodnie z definicją programu lekowego. ....	23
Tab. 7. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS20 - 12. tydzień. ....	25
Tab. 8. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS40 - 12. tydzień. ....	25
Tab. 9. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS 5/6 - 12. tydzień. ....	26
Tab. 10. Odsetek pacjentów uzyskujących ASAS PR - 12. tydzień. ....	26
Tab. 11. Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg kryteriów ASDAS - 12. tydzień. ....	27
Tab. 12. Odsetek pacjentów uzyskujących BASDAI50 - 12. tydzień. ....	27
Tab. 13. Zmiana wartości BASDAI - 12. tydzień. ....	27
Tab. 14. Zmiana wartości BASFI - 12. tydzień. ....	28
Tab. 15. Zmiana wartości BASMI - 12. tydzień. ....	28
Tab. 16. Zmiana wartości ASDAS. ....	29
Tab. 17. Zmiana wartości SPARCC (SI joints). ....	29
Tab. 18. Jakikolwiek zdarzenia niepożądane - 12-24. tydzień. ....	30
Tab. 19. Poważne zdarzenia niepożądane - 12-24. tydzień. ....	30
Tab. 20. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - 12-24. tydzień. ....	31
Tab. 21. Infekcje - 12-24. tydzień. ....	32
Tab. 22. Poważne infekcje - 12-24. tydzień. ....	32
Tab. 23. Wyniki dla długoterminowych obserwacji - zmienne binarne. ....	33
Tab. 24. Wyniki dla długoterminowych obserwacji - zmienne ciągłe. ....	35
Tab. 25. Zdarzenia niepożądane podczas długoterminowej (104 tyg.) obserwacji badania EMBARK. ....	37
Tab. 26. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 21.09.2017) [adrreports.eu]. ....	39
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 25.09.2017. ....	47
Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 25.09.2017. ....	48
Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 25.09.2017. ....	48

Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 25.09.2017. ....	49
Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 25.09.2017. ....	50
Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 25.09.2017. ....	50
Tab. 33. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 25.09.2017. ....	51
Tab. 34. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 25.09.2017. ....	52
Tab. 35. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 25.09.2017. ....	52
Tab. 36. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej. ....	57
Tab. 37. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. ....	58
Tab. 38. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. ....	59
Tab. 39. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu. ....	59
Tab. 40. Kryteria włączenia i wykluczenia. ....	60
Tab. 41. Wyjściowe dane demograficzne. ....	61
Tab. 42. Przyczyny nieukończenia badania. ....	62
Tab. 43. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej. ....	63
Tab. 44. Metodyka badań. ....	67
Tab. 45. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	68
Tab. 46. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. ....	70
Tab. 47. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. ....	70
Tab. 48. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 21.09.2017) [adrreports.eu]. ....	73
Tab. 49. Wyniki z zakresu skuteczności. ....	77
Tab. 50. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa. ....	78

# Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- APD Erelzi®** Magdalena Rogalska, Tomasz Macioch, Małgorzata Dobek Maciej Niewada. Etanercept (Erelzi®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, październik 2017.
- Braun 2017** Braun J, Baraliakos X, Hermann K-G, et al. 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. *RMD Open* 2017;3:e000430.
- Deodhar 2016** Deodhar AA, Dougados M, Landewé R, Sieper J, Maksymowych W, Rudwaleit M, van Den Bosch F, Braun J, Mease PJ, Kivitz A, Walsh J, Davies O, Hoepken B, Peterson L, van der Heijde D. Safety and Efficacy of Certolizumab Pegol over 204 Weeks in Patients with Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).
- Dougados 2014** Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, Miceli-Richard C, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Rahman MU, Logeart I, Wajdula J, Koenig AS, Vlahos B, Alvarez D, Bukowski JF. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Aug;66(8):2091-102.
- Dougados 2015a** Dougados M, Tsai WC, Saaibi DL, Bonin R, Bukowski J, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S. Evaluation of Health Outcomes with Etanercept Treatment in Patients with Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2015 Oct;42(10):1835-41.
- Dougados 2015b** Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, van Den Bosch F, Pedersen R, Bonin R, Jones H, Marshall L, Kotak S, Logeart I, Vlahos B, Bukowski JF, Maksymowych W. Clinical and Imaging Efficacy of Etanercept in Early Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 104-Week Treatment Results [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10).
- Dougados 2016** Dougados M, van der Heijde D, Tsai WC, Saaibi D, Bonin R, Marshall L, Jones H, Pedersen R, Vlahos B, Tarallo M. Better Health-Related Quality of Life and Work Capacity in Patients Achieving Inactive Disease and Clinical Response in Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).
- Dougados 2017a** Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, Lenaerts J, van den Bosch F, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Jones H, Marshall L, Logeart I, Vlahos B, Bukowski JF, Maksymowych WP. Effects of Long-Term Etanercept Treatment on Clinical Outcomes and Objective Signs of Inflammation in Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: 104-Week Results From a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 May 8. doi: 10.1002/acr.23276. [Epub ahead of print]
- Dougados 2017b** Dougados M, Logeart I, Szumski A, Coindreau J, Jones H. Evaluation of whether extremely high enthesitis or Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) scores suggest fibromyalgia and confound the anti-TNF response in early non-radiographic axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 May-Jun;35 Suppl 105(3):50-53.
- EMA 2003** EMA, EMEA PUBLIC STATEMENT. Increased risk of serious infection and neutropenia in patients treated concurrently with Kineret (anakinra) and Enbrel (etanercept). Feb 2003.

- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2009/12/WC500018427.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018427.pdf) (dostęp online: 2017.09.21)
- EMA 2010** EMA. EMEA PUBLIC STATEMENT.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2010/08/WC500095440.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/08/WC500095440.pdf) (dostęp online: 2017.09.21)
- EMA 2014** EMA. Enbrel, Procedural steps taken and scientific information after the authorization. 2014.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf) (dostęp online: 2017.09.21)
- van der Heijde 2016** van der Heijde D, Baraliakos X, Hermann KG, Landewé R, Machado P, Maksymowych W, Davies O, de Peyrecave N, Hoepken B, Bauer L, Nurminen T, Braun J. Four Year Imaging Outcomes in Patients with Axial Spondyloarthritis Treated with Certolizumab Pegol, Including Patients with Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).
- van der Heijde 2017** 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. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Sep 1;56(9):1498-1509.
- Landewe 2014** Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):39-47.
- Lareb** [https://www.lareb.nl/nl/databank/Result?formGroup=&atc=L04AB01&drug=ERELZI+\(ETANERCEPT\)](https://www.lareb.nl/nl/databank/Result?formGroup=&atc=L04AB01&drug=ERELZI+(ETANERCEPT)) (dostęp online: 2017.09.21)
- Maksymowych 2014** Maksymowych W, Landewe R, Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Dougados M, Mease P, Reveille J, Walsh J, Kivitz A, Braun J, Deodhar A, Stach C, Hoepken B, Singh P, Sieper J. Effect of certolizumab pegol over 48 weeks in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Journal of Rheumatology (2014)* 41:7 (1495-1496).
- Maksymowych 2015a** Maksymowych W, Van Der Heijde D, Dougados M, Sieper J, Braun J, Citera G, Miceli-Richard C, Wei J, Pedersen R, Bonin R, Logeart I, Wajdula J, Bukowski J. Clinical and imaging efficacy of etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis; 48-week treatment data. *Journal of Rheumatology (2015)* 42:7 (1286). Date of Publication: July 2015.
- Maksymowych 2015b** Maksymowych W, Bukowski JF, Marshall L, Szumski A, Jones H. Baseline Characteristics of Early, Delayed, and Non-Responders in a Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10).
- Maksymowych 2016** Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, Van den Bosch F, Logeart I, Wajdula J, Jones H, Marshall L, Bonin R, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S, Bukowski JF. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jul;75(7):1328-35.
- MHRA 2014** <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tumour-necrosis-factor-alpha-inhibitors> (dostęp online: 2017.09.21)
- 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. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

- von Richter 2017** Von Richter O, Skerjanec A, Afonso M, et al. GP2015, a proposed etanercept biosimilar: Pharmacokinetic similarity to its reference product and comparison of its autoinjector device with prefilled syringes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;83(4):732-741. doi:10.1111/bcp.13170.
- Rozporządzenie MZ 2012** 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
- Sieper 2014** Sieper J, Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Maksymowych W,P, Dougados M, Mease P,J, Reveille J, Braun J, Deodhar A, Arledge T, Nurminen T, Landewé R. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in patients with axial spondyloarthritis: 96-week outcomes of the rapid-axSpA trial. *Clinical and Experimental Rheumatology* (2014) 32:5 (785-786).
- Sieper 2015a** Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Braun J, Deodhar A, Kivitz A, Walsh J, Hoepken B, Nurminen T, Maksymowych WP. Effect of Certolizumab Pegol Over Ninety-Six Weeks in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results from a Phase III Randomized Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Mar;67(3):668-77.
- Sieper 2015b** Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, Landewé R. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Oct; 67(10):1475-1480.
- TGA 2006** <https://www.tga.gov.au/publication-issue/australian-adverse-drug-reactions-bulletin-vol-25-no-6> (dostęp online: 2017.09.21)
- TGA 2009** <https://www.tga.gov.au/publication-issue/australian-adverse-drug-reactions-bulletin-vol-28-no-3> (dostęp online: 2017.09.21)
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Wei 2016** Wei JC, Tsai WC, Citera G, Kotak S, Llamado L. Efficacy and safety of etanercept in patients from Latin America, Central Europe and Asia with early non-radiographic axial spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016 Nov 11. doi: 10.1111/1756-185X.12973. [Epub ahead of print]