



IGNORANTIA NOCET

Hyrimoz<sup>®</sup> (adalimumab) w leczeniu czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca

Analiza kliniczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

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

Warszawa, 13.09.2019 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszek**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszek@mahta.pl](mailto:cezary.pruszek@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Koncepcja analizy;</li> <li>⊕ Kontrola jakości;</li> <li>⊕ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊕ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊕ Ocena jakości informacji;</li> <li>⊕ Opis analizy statystycznej i ekstrakcji danych;</li> <li>⊕ Ocena homogeniczności;</li> <li>⊕ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊕ Kontrola obliczeń;</li> <li>⊕ Opis ograniczeń;</li> <li>⊕ Dyskusja.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Przeprowadzenie selekcji badań;</li> <li>⊕ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊕ Kontrola obliczeń;</li> <li>⊕ Podsumowanie wyników;</li> <li>⊕ Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy;</li> <li>⊕ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊕ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊕ Opis przeglądu systematycznego;</li> <li>⊕ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊕ Kontrola obliczeń;</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Opracowywanie wyników i wniosków.</li> <li>⊕ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊕ Opis włączonych opracowań wtórnych;</li> <li>⊕ Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Przeprowadzenie selekcji badań;</li> <li>⊕ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊕ Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy;</li> <li>⊕ Ocena stosunku korzyści do ryzyka.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊕ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊕ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa;</li> <li>⊕ Kontrola obliczeń.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊕ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Ocena stosunku korzyści do ryzyka.</li> </ul>

---

Analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4330.15.2019.DG.5. Dokonano zmian w opisie komparatorów w populacji C w celu zachowania zgodności komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej zgodnie z wymaganiami *Wytycznych oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r.*

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

**Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>14</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>20</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>40</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>40</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>42</b>
3.1. Źródła danych .....	42
3.2. Ocena jakości badań.....	43
3.3. I i II etap przeglądu.....	43
3.3.1. Selekcja odnalezionych badań .....	43
3.3.2. Strategia wyszukiwania .....	44
3.3.3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	45
3.3.4. Wynik przeglądu systematycznego .....	51
3.4. III etap przeglądu .....	53
3.4.1. Selekcja odnalezionych badań .....	53
3.4.2. Strategia wyszukiwania .....	54
3.4.3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	55
3.4.4. Wynik przeglądu systematycznego .....	57
3.5. Badania włączone do analizy .....	60
3.5.1. Opracowania wtórne .....	60
3.5.2. Badania pierwotne .....	61

---

---

3.5.3. Dodatkowe publikacje .....	115
3.6. Ocena homogeniczności .....	116
3.7. Ekstrakcja danych .....	122
3.8. Ocena jakości informacji .....	125
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	131
<b>4. Ocena skuteczności adalimumabu – populacja A i populacja B .....</b>	<b>135</b>
4.1. Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem ksLMPCh na podstawie badań randomizowanych (populacja A).....	135
4.1.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR .....	136
4.1.2. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC .....	141
4.1.3. Odpowiedź w skali PASI .....	141
4.1.4. Jakość życia.....	142
4.1.5. Ocena aktywności choroby .....	151
4.1.6. Ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych ( <i>enthesitis</i> ) .....	153
4.1.7. Ocena zapalenia palców ( <i>dactylitis</i> ) .....	155
4.1.8. Liczba opuchniętych i tkliwych stawów .....	156
4.1.9. Ocena stanu stawów i skóry przez chorego .....	157
4.1.10. Ocena zmian docelowych .....	158
4.1.11. Ocena nasilenia zmęczenia.....	159
4.1.12. Ocena nasilenia bólu.....	160
4.1.13. Stężenie CRP .....	162

---

---

4.2. Ocena skuteczności terapii adalimumabem na podstawie wyników z otwartej fazy przedłużonej badania <i>Genovese 2007</i> (populacja A) .....	163
4.2.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR .....	163
4.2.2. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC .....	164
4.2.3. Jakość życia.....	164
4.2.4. Aktywność choroby .....	165
4.2.5. Liczba obrzękniętych i bolesnych stawów .....	166
4.2.6. Ocena zmian docelowych .....	166
4.2.7. Aktywność łuszczycy.....	167
4.2.8. Ocena nasilenia bólu.....	167
4.2.9. Ocena nasilenia zmęczenia.....	168
4.2.10. Stężenie CRP .....	168
4.3. Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badania randomizowanego (populacja B) .....	169
4.3.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20.....	169
4.3.2. Remisja kliniczna .....	171
4.3.3. Minimalna aktywność choroby.....	171
4.3.4. Jakość życia.....	172
4.3.5. Ocena w skali PASI.....	174
4.3.6. Liczba bolesnych stawów.....	176
4.3.7. Liczba obrzękniętych stawów .....	177

---

---

4.4. Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badań obserwacyjnych (populacja B).....	179
4.4.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR.....	179
4.4.2. Remisja choroby.....	185
4.4.3. Jakość życia.....	186
4.4.4. Wskaźnik DAS-28.....	192
4.5. Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem innych LMPCh na podstawie przeglądu systematycznego <i>Lu 2019</i> (populacja B).....	193
4.5.1. Odpowiedź ACR20.....	193
4.5.2. Wynik PASI75.....	196
4.5.3. Ranking opcji terapeutycznych.....	198
4.6. Ocena skuteczności terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych.....	200
4.6.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR.....	200
4.6.2. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC.....	201
4.6.3. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR.....	202
4.6.4. Odpowiedź na leczenie w skali PASI.....	202
4.6.5. Wskaźnik PsAJAI.....	203
4.6.6. Remisja choroby.....	204
4.6.7. Jakość życia.....	207
4.6.8. Aktywność choroby.....	209
4.6.9. Zapalenie przyczepów ścięgniętych.....	211

---

---

4.6.10. Zapalenie palców .....	212
4.6.11. Liczba obrzękniętych i tkliwych stawów .....	214
4.6.12. Ocena zmian łuszczycowych.....	215
4.6.13. Nasilenie bólu .....	219
4.6.14. Kwestionariusz WLQ .....	219
4.6.15. Stężenie CRP .....	222
<b>4.7. Ocena skuteczności terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennych badań obserwacyjnych.....</b>	<b>223</b>
4.7.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR .....	223
4.7.2. Funkcjonalna remisja choroby.....	224
4.7.3. Ocena aktywności choroby .....	224
4.7.4. Ocena w skali PASI.....	226
4.7.5. Jakość życia.....	227
4.7.6. Ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych .....	227
4.7.7. Liczba opuchniętych i tkliwych stawów .....	228
4.7.8. Powierzchnia ciała zajęta chorobą .....	228
4.7.9. Ocena nasilenia bólu.....	228
4.7.10. Stężenie CRP .....	229
<b>5. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu – populacja A i populacja B .....</b>	<b>231</b>
5.1. Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem ksLMPCh na podstawie badań randomizowanych (populacja A).....	231
5.1.1. Zgony.....	231

---



---

5.1.2. Działania niepożądane .....	232
5.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	232
5.1.4. Zdarzenia niepożądane .....	234
5.2. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu na podstawie wyników z otwartej fazy przedłużonej badania <i>Genovese 2007</i> (populacja A) .....	240
5.2.1. Zgon.....	240
5.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	240
5.2.3. Zdarzenia niepożądane.....	241
5.3. Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badania randomizowanego (populacja B) .....	243
5.3.1. Ciężkie działania niepożądane .....	243
5.3.2. Zdarzenia niepożądane .....	243
5.4. Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badań obserwacyjnych (populacja B).....	248
5.4.1. Zgon.....	248
5.4.2. Zdarzenia niepożądane .....	249
5.5. Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem innych LMPCh na podstawie przeglądu systematycznego <i>Lu 2019</i> (populacja B).....	252
5.5.1. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane.....	252
5.5.2. Ranking opcji terapeutycznych.....	256
5.6. Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych .....	258
5.6.1. Zgon.....	258

---

---

5.6.2. Ciężkie działania niepożądane .....	258
5.6.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	259
5.6.4. Zdarzenia niepożądane .....	260
5.7. Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego.....	262
5.7.1. Zdarzenia niepożądane .....	262
<b>6. Ocena utrzymywania się skuteczności terapii po zakończeniu terapii biologicznej – populacja C .....</b>	<b>263</b>
6.1. Ocena na podstawie badań obserwacyjnych, prospektywnych (chorzy po zakończeniu skutecznej terapii MTX lub lekami z grupy inhibitorów TNF) .....	265
6.1.1. Nawrót choroby .....	266
6.1.2. Remisja choroby .....	270
6.2. Ocena na podstawie badania obserwacyjnego retrospektywnego (chorzy po zakończeniu skutecznej terapii ETA).....	271
6.2.1. Czas do wystąpienia nawrotu choroby .....	271
6.2.2. Ocena w skali PASI.....	272
6.2.3. Ocena aktywności choroby .....	274
6.2.4. Stężenie CRP .....	276
6.3. Ocena na podstawie danych rejestrowych (chorzy po zakończeniu skutecznej terapii lekami z grupy inhibitorów TNF) .....	278
6.3.1. Nawrót choroby lub utrata korzyści klinicznej z leczenia.....	279
6.3.2. Ocena aktywności choroby .....	282
6.3.3. Jakość życia.....	283

---

---

<b>7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....</b>	<b>283</b>
7.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>PSUR</i> .....	284
7.2. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA 2018</i> .....	291
<b>8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>294</b>
8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	294
8.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności .....	294
8.1.2. Częstość występowania działań niepożądanych .....	302
8.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	307
8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC .....	310
8.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2011a, FDA 2011b, FDA 2015a, FDA 2015b, FDA 2018 .....	314
8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu <i>URPLW MiPB 2008</i> .....	322
8.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	323
8.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	324
<b>9. Ograniczenia.....</b>	<b>325</b>
<b>10. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>331</b>
10.1. Ocena skuteczności – populacja A i B.....	331
10.2. Ocena bezpieczeństwa – populacja A i B.....	344
10.3. Ocena utrzymywania się skuteczności terapii po zakończeniu terapii biologicznej – populacja C .....	347
10.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa adalimumabu .....	350
10.5. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	351

---

---

10.6. Wnioski .....	352
<b>11. Dyskusja .....</b>	<b>354</b>
<b>12. Załączniki .....</b>	<b>374</b>
12.1. Wykresy forest-plot dla metaanaliz.....	374
12.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	377
12.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	379
12.3.1. I etap przeglądu .....	379
12.3.2. III etap przeglądu .....	380
12.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	382
12.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	383
12.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	388
12.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	391
12.7.1. Badania randomizowane .....	391
12.7.2. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną .....	404
12.7.3. Badania jednoramienne eksperymentalne.....	414
12.7.4. Badania jednoramienne obserwacyjne .....	424
12.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	437
12.8.1. I etap przeglądu .....	437
12.8.2. III etap przeglądu .....	459
12.9. Skale oceny jakości badań .....	462
12.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	470

---

---

12.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań .....	471
<b>13. Spis tabel .....</b>	<b>473</b>
<b>14. Spis rysunków .....</b>	<b>482</b>
<b>15. Bibliografia.....</b>	<b>483</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6-MP	6-merkaptopuryna
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABA	abatacept
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology response criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – transaminaza alaninowa
ALS	ang. <i>amyotrophic lateral sclerosis</i> – stwardnienie zanikowe boczne
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
anty-CCP	ang. <i>anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies</i> – przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
APR	apremilast
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ASQoL	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik określający aktywność choroby w ZZSK
bLMPCh	biologiczne LMPCh
BMI	ang. <i>body mass index</i> – indeks masy ciała
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BSR	ang. <i>British Society for Rheumatology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
BSRBR	ang. <i>The British Society for Rheumatology Biologics Register</i> – Rejestr Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego
CASPAR	ang. <i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i> – kryteria klasyfikacji łuszczycowego zapalenia stawów
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> – wskaźnik klinicznej aktywności choroby
CDS	ang. <i>core data sheet</i> – podstawowy arkusz danych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności

Skrót	Rozwinięcie
CLA	klazakizumab
CORRONA	ang. <i>The Consortium of Rheumatology Researchers of North America</i> – Konsorcjum Badaczy Reumatologii Ameryki Północnej
cPD	ang. <i>color power Doppler</i> - kolorowa ultrasonografia power Doppler
CPDAI	ang. <i>Composite Psoriatic Disease Activity Index</i> – złożony wskaźnik oceny aktywności łuszczycowego zapalenia stawów
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CVA	ang. <i>cerebrovascular accident</i> – udar naczyniowy mózgu
CZP	certolizumab pegol
DAPSA	ang. <i>Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis</i> – wskaźnik oceny aktywności łuszczycowego zapalenia stawów
DAS	ang. <i>disease activity score using</i> – wskaźnik aktywności choroby
DAS-28	ang. <i>disease activity score using 28 joint count</i> – wskaźnik aktywności choroby oceniający 28 stawów
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DSS	ang. <i>Dactylitis Severity Score</i> – skala oceny zapalenia palców
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz oceny jakości życia składający się z 5.-ciu domen
EQ-VAS	ang. <i>European Quality of Life Visual Analog Scale</i> – europejski kwestionariusz oceny jakości życia (ocena przy pomocy wizualnej skali analogowej)
ESR	ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i> – wskaźnik sedymentacji erytrocytów
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciwrzeumatyczna
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue</i> – ocena funkcjonowania w terapii chorób przewlekłych – ocena dot. zmęczenia
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – populacja objęta pełną analizą
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FFbH	niem. <i>Funktionsfragebogen Hannover</i> – niemiecka skala oceniająca funkcjonowanie chorych
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GOL	golimumab
GUS	guselkumab
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire–Disability Index</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirusowe zapalenie wątroby typu B
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności

Skrót	Rozwinięcie
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> - ludzki antygen leukocytarny
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HS	ang. <i>hidradenitis suppurativa</i> – ropne zapalenie gruczołów apokrynowych
hsCRP	ang. <i>high-sensitivity CRP</i> – wysoko czułe białko C-reaktywne
HSTCL	ang. <i>hepatosplenic T-cell lymphoma</i> – chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICAM	ang. <i>intercellular adhesion molecule</i> – cząsteczka adhezji międzykomórkowej
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICRS	ang. <i>Individual Case Safety Report</i> – raport dotyczących bezpieczeństwa dla indywidualnych przypadków
ICTRP	ang. <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> – Międzynarodowa Platforma Rejestru Badań Klinicznych
IL	interleukina
INF	infliksymab
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IRIS	ang. <i>immune reconstitution inflammatory syndrome</i> – zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IXE	iksekizumab
JIA	ang. <i>polyarticular juvenile idiopathic arthritis</i> – idiopatyczne zapalenie stawów
ksLMPCh	klasyczne, syntetyczne LMPCh
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LEI	ang. <i>leeds enthesitis index</i> – wskaźnik zapalenia przyczepów ścięgniastych
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MASES	ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> – wskaźnik oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – najmniejsza zmiana istotna klinicznie
MCS	ang. <i>mental component scale</i> – podskala oceny psychicznej kwestionariusza SF-36
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MDA	ang. <i>minimal disease activity</i> – najmniejsza aktywność choroby
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce



Skrót	Rozwinięcie
mTSS	ang. <i>van der Heijde-modified Total Sharp Score</i> – skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NAPSI	ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> – wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMSC	ang. <i>non-melanoma skin cancer</i> – rak skóry nie będący czerniakiem
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala Newcastle-Ottawa
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OB	odczyn Biernackiego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PAAP	ang. <i>patient assessment of arthritis pain</i> – ocena bólu stawów przez chorego
PASDAS	ang. <i>Psoriatic Arthritis Disease Activity Score</i> – wskaźnik umożliwiający ocenę aktywności łuszczycowego zapalenia stawów
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PCS	ang. <i>physical component scale</i> – podskala oceny fizycznej kwestionariusza SF-36
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGA	ang. <i>Physician's Global Assessment</i> – ogólna ocena przez lekarza
PGJS	ang. <i>Patient Global Joint and Skin Assessment arthritis and psoriasis score</i> – skala służąca do oceny stawów i skóry przez chorego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Skrót	Rozwinięcie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PsAJAI	ang. <i>Psoriatic Arthritis Joint Activity Index</i> – wskaźnik aktywności łuszczycowego zapalenia stawów
PsARC	ang. <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie w ŁZS
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psoralenu
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RF	ang. <i>rheumatoid factor</i> – czynnik reumatoidalny
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
RPLS	ang. <i>reversible posterior leukoencephalopathy syndrome</i> – zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SAPASI	ang. <i>Self-Assessment Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik służący do oceny nasilenia łuszczycy
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczony wskaźnik aktywności choroby
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SEK	sekukinumab
SF-36	ang. <i>36-Item Short-Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja
SF-6D	ang. <i>six-dimensional Health State Classification Short Form 6D</i> – sześciowymiarowa klasyfikacja stanu zdrowia w skróconym kwestionariuszu oceny stanu zdrowia
SJS	ang. <i>Stevens-Johnson syndrome</i> – zespół Stevensa-Johnsona
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
SUCRA	ang. <i>surface area under the cumulative ranking curve</i> – pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingującą
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
TOF	tofacytynib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
UVA	ang. <i>ultrafiolet A</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu A
UVB	ang. <i>ultrafiolet B</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu B
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa

---

Skrót	Rozwinięcie
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)
WLQ	ang. <i>Work Limitation Questionnaire</i> – kwestionariusz do oceny ograniczeń produktywności w pracy
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZZSK	zesztywniające zapalenia stawów kręgosłupa

---

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Hyrimoz® (ADA, adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), okazała się niewystarczająca, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

### METODYKA

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

### WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

#### I i II etap przeglądu systematycznego

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 15 przeglądów systematycznych (*Lu 2019, Mourad 2019, Pham 2019, Desai 2016, Ungprasert 2016, Lemos 2014, Fénix-Caballero 2013, Ash 2012, Donahue 2012, Migliore 2012a, Thaler 2012, Dommasch 2011, Rodgers 2011, Gartlehner 2009 i Saad 2008*), spełniających kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*). Celem odnalezionych przeglądów była przede wszystkim ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dostępnych opcji terapeutycznych (w tym adalimumabu) w leczeniu chorych na

---

ŁZS. Należy jednak podkreślić, we wskazanych powyżej przeglądach systematycznych bazy przeszukano nie później niż w październiku 2018 roku, w związku z czym przeglądy te mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do analizy wyłączono także:

- ⊕ 3 badania **randomizowane**:
  - ⊕ 2 badania dla populacji A: badanie *OPAL Broaden* i badanie *Genovese 2007*;
  - ⊕ 1 badanie dla populacji B: *Atteno 2010*;
  - ⊕ 2 badania **obserwacyjne z grupą kontrolną** dla populacji B:
    - ⊕ rejestr *BSRBR*;
    - ⊕ rejestr *GISEA*;
  - ⊕ 3 badania **jednoramienne eksperymentalne**:
    - ⊕ badanie *Hellman 2019*;
    - ⊕ badanie *ACCLAIM*;
    - ⊕ badanie *STEREO*;
  - ⊕ 2 badania **jednoramienne obserwacyjne**:
    - ⊕ badanie *Behrens 2018*<sup>1</sup>;
    - ⊕ badanie *Teoli 2012*.

W raporcie uwzględniono także dodatkowe wyniki do badania *Genovese 2007* przedstawione w dokumencie *EMA 2005*.

Jak wskazano powyżej, w wyniku wykonanego przeglądu systematycznego dla populacji B odnaleziono 3 badania umożliwiające porównawczą ocenę skuteczności ADA względem etanerceptu i infliksymabu (randomizowane, otwarte badanie *Atteno 2010* oraz 2 badania obserwacyjne (tj. rejestr *BSRBR* i rejestr *GISEA*). We wskazanych badaniach ocenę przeprowadzono względem 2 substancji wskazanych jako komparatory dla adalimumabu w populacji B tj. etanerceptu (ETA) i infliksymabu (INF). Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ADA względem pozostałych wskazanych w analizie dla tej populacji docelowej komparatorów tj. golimumabu, certolizumabu pegol i sekukinumabu. Należy jednak zauważyć, iż w ramach niniejszej analizy

---

<sup>1</sup> w raporcie uwzględniono także publikację *Behrens 2016*, ale jedynie w celu uzupełnienia danych w opisie metodyki badania *Behrens 2018*. W ramach analizy przedstawiono wyniki wyłącznie z publikacji spełniającej kryteria włączenia do raportu tj. *Behrens 2018*

---

spełniono minimalne wymagania opisane w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań tj. wykonano porównanie z co najmniej 1 refundowanym i stosowanym obecnie w praktyce klinicznej komparatorem. Jak wskazano w *Analizie Weryfikacyjnej dla leku Taltz®*, etanercept jest jednym z najczęściej stosowanych leków w praktyce klinicznej w Polsce w analizowanej populacji chorych<sup>2</sup>. Dlatego też brak porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem pozostałych wskazanych w analizie komparatorów nie powinien być rozpatrywany jako ograniczenie niniejszej analizy. Nie mniej jednak w celu przedstawienia możliwie najszerszego zestawu danych w ramach analizy uzupełniającej, w raporcie zaprezentowano wyniki dla porównania ADA względem innych LMPCh (w tym opcji wskazanych jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu pegol i sekukinumabu) u chorych z aktywną postacią ŁZS, przedstawione w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową – publikacja *Lu 2019*.

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych. Dodatkowo w raporcie przedstawiono ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji na podstawie danych z dokumentu odnalezonego na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz na podstawie raportu PSUR [REDACTED] dostarczonego przez Zamawiającego.

### III etap przeglądu

Populacja C rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych, chorych na czynne i postępujące łuszczykowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, wykazujących skuteczność terapii adalimumabem w ramach *Programu lekowego* i spełniających kryteria wyłączenia z Programu lekowego z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby (tj. chorzy u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach *Programu lekowego* uzyskano niską aktywność choroby i utrzymuje się ona przez okres 12-

---

<sup>2</sup> najczęściej stosowanym lekiem jest adalimumab

---

15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną w *Programie lekowym* przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy) – tzn. chorzy zaprzestający stosowania skutecznej terapii w ramach Programu lekowego. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab) będzie mógł być stosowany u tych chorych bez względu na czas utrzymywania się adekwatnej odpowiedzi na terapię adalimumabem (tj. utrzymującej się niskiej aktywności choroby).

W wyniku I etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono w głównych bazach medycznych badań klinicznych, dotyczących porównania zastosowania adalimumabu u chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* i u których uzyskano adekwatną odpowiedź na terapię adalimumabem (tj. utrzymującą się niską aktywność choroby) i była ona kontynuowana długookresowo względem przerwania skutecznej terapii ADA. Odnaleziono natomiast badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA dla populacji A i B na postawie których możliwe będzie wnioskowanie o długookresowej (maks. 48 mies.) skuteczności i bezpieczeństwa ADA.

W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie III etapu wyszukiwania umożliwiającego zidentyfikowanie badań, w których skuteczna terapia lekami biologicznymi jest przerywana. W III etapie przeglądu poszukiwano badań pierwotnych umożliwiających ocenę czasu utrzymywania skuteczności terapii po zakończeniu terapii biologicznej (poszukiwano badań dla chorych skutecznie leczonych uprzednio inhibitorami TNF<sup>3</sup>, tj. adalimumabem, ale także innymi inhibitorami TNF niż adalimumab bądź badań dla chorych skutecznie leczonych uprzednio sekukinumabem, jeśli odnalezienie danych dla ADA nie będzie możliwe). W ramach aktualnej praktyki klinicznej u chorych z analizowanej populacji docelowej konieczne jest bowiem (zgodnie z zapisami *Programu lekowego*) przerwanie skutecznego leczenia biologicznego. Chorzy ci mogą stosować jedynie najlepsze leczenie wspomagające tj. ksLMPCh.

Do analizy dla populacji C włączono 4 badania obserwacyjne (5 publikacji), w tym:

- ⊕ 2 badania **obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne:**

---

<sup>3</sup> czynnik martwicy nowotworów

---

- ✦ badanie *Araujo 2013*;
- ✦ badanie *CORRONA*;
- ✦ 1 badanie **obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne**: badanie *Chimenti 2013*;
- ✦ 1 badanie **obserwacyjne kliniczno-kontrolne**: badanie *Cantini 2008*.

## WYNIKI

### Ocena skuteczności – populacja A i B

#### Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem ksLMPCh<sup>4</sup> na podstawie badań randomizowanych (populacja A)

W czasie 3 miesięcy badań *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* odnotowano znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70 (kryteria odpowiedzi na leczenie określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne) i odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC<sup>5</sup>. Niskie wartości parametru NNT<sup>6</sup> wskazują na dużą siłę badanej interwencji. Terapia adalimumabem przyczyniła się także do znacznej poprawy jakości życia chorych. W czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden*, w porównaniu z grupą kontrolną, u chorych stosujących adalimumab zaobserwowano istotną statystycznie przewagę w odniesieniu do wyników uzyskanych w kwestionariuszu HAQ-DI<sup>7</sup> i ASQoL<sup>8</sup> dla wyniku ogółem, w kwestionariuszu SF-36<sup>9</sup> w podskali oceny fizycznej (PCS) oraz domen oceniających funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe i ogólne poczucie zdrowia oraz w kwestionariuszu EQ-5D<sup>10</sup> dla domen oceniających mobilność i ból/dyskomfort, a także w kwestionariuszu EQ-VAS<sup>11</sup>. Wykazano także znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na korzyść terapii adalimumabem względem grupy kontrolnej w odniesieniu do częstości występowania zmian wyników uznanych za najmniejszą zmianę

<sup>4</sup> klasyczne, syntetyczne LMPCh

<sup>5</sup> kryteria odpowiedzi na leczenie w ŁZS

<sup>6</sup> liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

<sup>7</sup> kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności

<sup>8</sup> kwestionariusz oceny jakości życia w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

<sup>9</sup> kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja

<sup>10</sup> europejski kwestionariusz oceny jakości życia składający się z 5.-ciu domen

<sup>11</sup> europejski kwestionariusz oceny jakości życia (ocena przy pomocy wizualnej skali analogowej)



---

istotną klinicznie (MCID) w kwestionariuszu HAQ-DI, w skali PCS kwestionariusza SF-36 czy w kwestionariuszu ASQoL.

U chorych poddanych terapii adalimumabem w porównaniu z grupą kontrolną w badaniu *OPAL Broaden* odnotowano istotne statystycznie większą redukcję aktywności choroby według wszystkich zastosowanych wskaźników oceny (np. DAS-28<sup>12</sup>). W badaniach *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* zaobserwowano także istotnie statystycznie wyższą redukcję wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego i przez lekarza w grupie chorych stosujących adalimumab w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto w badaniu *OPAL Broaden* u znamiennego statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy badanej niż z grupy kontrolnej wystąpiła zmiana wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego względem wartości początkowych  $\geq$ MCID. Niska wartość parametru NNT dla tych punktów końcowych świadczy o dużej sile badanej interwencji.

W badaniu *OPAL Broaden* w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną wykazano także: większą redukcję zapalenia przyczepów ścięgniastych na podstawie wskaźnika LEI<sup>13</sup> oraz na podstawie kryteriów SPARCC<sup>14</sup> (w przypadku oceny na podstawie wskaźnika LEI różnica między grupami była znamienna statystycznie, na korzyść badanej interwencji), większą redukcję zapalenia palców na podstawie zmiany wyniku w skali DSS<sup>15</sup> (różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie), większą redukcję liczby opuchniętych i tkliwych stawów, znamienne statystycznie wyższą redukcję wyniku oceny zapalenia stawów i łuszczycy na podstawie skali PGJS<sup>16</sup> (ponadto u istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy ADA $\pm$ ksLMPCh w porównaniu z grupą kontrolną wystąpiła zmiana wyniku w skali PGJS względem wartości początkowych  $\geq$ MCID), istotnie statystycznie wyższą redukcję nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) (co więcej u istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną wystąpiła zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS względem wartości początkowych  $\geq$ MCID) oraz znamienne statystycznie większą redukcję stężenia hsCRP<sup>17</sup>.

---

<sup>12</sup> wskaźnik aktywności choroby, uwzględniający stan 28 stawów

<sup>13</sup> wskaźnik zapalenia przyczepów ścięgniastych

<sup>14</sup> Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii

<sup>15</sup> skala oceny zapalenia palców

<sup>16</sup> skala służąca do oceny stawów i skóry przez chorego

<sup>17</sup> wysoko czułe białko C-reaktywne

---

W czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* wykazano też istotną statystycznie różnicę między grupami w odniesieniu do poprawy wyniku dot. nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F<sup>18</sup>, świadcząca na korzyść terapii adalimumabem zarówno dla wyniku ogółem, jak i oceniającego wpływ terapii na doświadczenie zmęczenia (percepcję i stopień nasilenia) oraz na codzienne funkcjonowanie. Ponadto u wyższego odsetka chorych z grupy stosującej ADA±ksLMPCh w porównaniu z grupą kontrolną wystąpiła zmiana wyniku ogólnego w skali FACIT-F względem wartości początkowych  $\geq$ MCID.

### **Ocena skuteczności terapii adalimumabem na podstawie wyników z otwartej fazy przedłużonej badania *Genovese 2007* (populacja A)**

U chorych kontynuujących stosowanie ADA przez kolejne 12 tygodni odnotowano wzrost częstości występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 (odsetek wzrósł do odpowiednio około 65%, 43% i 28% chorych) i wzrost częstości występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC (w 24 tyg. stosowania terapii ADA odpowiedź zaobserwowano u 74,5% chorych). Oznacza to wzrost skuteczności terapii ADA w rozpatrywanej populacji chorych wraz z wydłużeniem czasu jej trwania.

Po upływie 24 tyg. badania *Genovese 2007*, odnotowano wzrost skuteczności stosowanej terapii wraz z wydłużeniem czasu jej trwania także w odniesieniu do oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 dla podskali oceniającej stan fizyczny i oceniającej stan psychiczny chorego, oceny aktywności choroby przez chorego oraz przez lekarza, zmiany liczby obrzękniętych i bolesnych stawów, oceny zmian docelowych oraz nasilenia bólu i zmęczenia. Zaobserwowano także utrzymującą się skuteczność terapii ADA w zakresie zmiany wyniku dla wskaźnika DLQI (wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych), kwestionariusza HAQ-DI i zmiany stężenia CRP.

### **Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badania randomizowanego (populacja B)**

W badaniu *Atteno 2010* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 zanotowano w grupie chorych stosujących ADA u nieznacznie niższego odsetka chorych (70,6%) niż w grupie chorych stosujących ETA (72,2%) lub INF (76,7%). Odnotowana różnica pomiędzy grupami

---

<sup>18</sup> ocena funkcjonowania w terapii chorób przewlekłych – ocena dot. zmęczenia

była nieistotna statystycznie. Minimalna aktywność choroby wystąpiła w badaniu u 47,1% chorych w grupie ADA oraz u 72,2% chorych w grupie ETA. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej ETA.

Po 12 miesiącach stosowania zaleconych interwencji stan chorych uległ wyraźnej poprawie w odniesieniu do jakości życia (zarówno w grupie przyjmującej ADA jak i grupie stosującej ETA i INF wynik kwestionariusza HAQ-DI obniżył się do 0,1 pkt). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. We wszystkich grupach, stwierdzono także znaczne obniżenie wyniku w skali PASI<sup>19</sup> po 12 miesiącach terapii. Odnotowany w badaniu wynik w skali PASI dla grupy chorych stosujących ADA i grupy chorych przyjmujących ETA i INF wynosił odpowiednio 0,1, 2,0 i 0,0 pkt. W odniesieniu do różnic między grupą ADA a grupami kontrolnymi dla wyniku w skali PASI uzyskanego po 12 miesiącach terapii, według autorów badania różnice te były istotne statystycznie ( $p < 0,01$ ). Analizując uzyskane wyniki różnica istotna statystycznie mogła dotyczyć jedynie porównania ADA z ETA.

We wszystkich trzech grupach zaobserwowano poprawę liczby bolesnych stawów względem wartości początkowych. W badaniu nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami dla liczby bolesnych stawów po 12 miesiącach terapii (wartości te były identyczne w obu grupach). Liczba obrzękniętych stawów w grupach stosujących ADA, ETA i INF uległa zmniejszeniu do 0,5 i 0,0 i 1,0 po 12 miesiącach leczenia. Wartości uzyskane w grupie ADA i grupach kontrolnych po 12 miesiącach terapii sugerują, iż zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

### **Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badań obserwacyjnych (populacja B)**

Na podstawie rejestru *BSBR* po 18 mies. terapii w grupie stosującej adalimumab wykazano znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR<sup>20</sup> w porównaniu z chorymi stosującymi INF. Również w przypadku oceny braku odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami świadczącą na korzyść terapii ADA w porównaniu z INF. Jedynie w przypadku oceny dobrej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR na podstawie

---

<sup>19</sup> wskaźnik stopnia nasilenia łuszczy i powierzchni objętej zmianami łuszczykowymi

<sup>20</sup> Europejska Liga Przeciwrzeumatyczna

---

rejestr *GISEA* po 48 mies. leczenia zaobserwowano wyższy odsetek chorych w grupach kontrolnych (ETA i INF) w porównaniu z grupą badaną. Ocena remisji choroby na podstawie wskaźnika DAS-28 oraz LUNDEX/DAS-28 nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami.

Na podstawie rejestru *BSBR* w czasie 6 mies. badania zaobserwowano znamienne statystycznie różnicę między grupami w odniesieniu do oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 dla domeny zdrowia fizycznego oraz wskaźnika SF-6D<sup>21</sup> w przypadku porównania ADA względem INF. Wynik świadczył na korzyść badanej interwencji. Różnic istotnych statystycznie nie odnotowano w przypadku porównania ADA względem ETA oraz dla oceny domeny oceniającej zdrowie psychiczne chorych. Ocena wyników uzyskanych w kwestionariuszu HAQ oraz częstość występowania poprawy wyniku kwestionariusza HAQ także nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami.

Po 18 miesiącach obserwacji u chorych stosujących ADA w ramach rejestru *BSRBR*, odnotowano najniższą aktywność choroby (3,2 pkt w skali DAS-28). W grupach stosujących ETA i INF aktywność choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 po 18 miesiącach terapii wynosiła odpowiednio 3,3 pkt i 3,5 pkt. Na podstawie dostępnych danych określenie istotności statystycznej dla różnic między grupą stosującą ADA a grupami kontrolnymi nie było możliwe.

### **Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem innych LMPCh na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową – publikacja *Lu 2019* (populacja B)**

W ramach analizy uzupełniającej dla populacji B przedstawiono wyniki porównania ADA względem innych LMPCh (w tym opcji wskazanych jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu pegol i sekukinumabu) u chorych z aktywną postacią ŁZS, zaprezentowane przedstawione w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową – publikacja *Lu 2019*. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, iż ADA jest 4. najskuteczniejszą opcją terapeutyczną. Jak wskazują autorzy publikacji, ADA wykazuje porównywalną skuteczność w zakresie częstości występowania odpowiedzi ACR20 względem INF, ETA i golimumabu oraz jest lekiem skuteczniejszym m.in. od sekukinumabu i certolizumabu pegol. Należy jednak zauważyć, iż we wszystkich przypadkach różnice między ADA i lekami wskazanymi jako komparatory dla

---

<sup>21</sup> sześciowymiarowa klasyfikacja stanu zdrowia w skróconym kwestionariuszu oceny stanu zdrowia

---

ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptem, infliksymbem, golimumabem, certolizumabem pegol i sekukinumabem nie były istotne statystycznie. Z kolei, odnośnie częstości występowania oceny PASI75 wykazano, iż ADA jest lekiem skuteczniejszym m.in. od golimumabu, sekukinumabu i etanerceptu oraz mniej skutecznym niż infliksymbem. Należy jednak zauważyć, iż we wszystkich przypadkach różnice między ADA i lekami wskazanymi jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptem, infliksymbem, golimumabem, i sekukinumabem nie były istotne statystycznie.

### **Ocena skuteczności terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych**

W czasie 12 tygodni badań *Hellman 2019* (populacja ogółem), *ACCLAIM* (chorzy niestosujący uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF) i *STEREO* (populacja ogółem) odpowiedź ACR20 obserwowano odpowiednio u 20,0%, 81,1% i 73,9% chorych, odpowiedź ACR50 u 20,0%, 60,0%, i 51,0% chorych, a odpowiedź ACR70 u 35,0%, 25,6% i 31,9% chorych. W badaniu *ACCLAIM* i badaniu *STEREO* w czasie 12 tygodni leczenia ADA odpowiedź na leczenie oceniana zgodnie z kryteriami PsARC wystąpiła odpowiednio u około 72% i 78% chorych stosujących ADA.

Według danych przedstawionych w badaniu *STEREO* w czasie 12 tygodni terapii ADA u chorych z aktywną chorobą w chwili rozpoczęcia badania remisja objawów stawowych i skórnych choroby wystąpiła u 16% chorych, remisja wyłącznie objawów stawowych choroby ogółem wystąpiła u około 11% chorych, a remisja wyłącznie objawów skórnych choroby wystąpiła u około 38% chorych.

Ocena wyników uzyskanych w kwestionariuszu HAQ-DI wykazała znamiennej statystycznie redukcję wyniku, świadcząca o poprawie jakości życia w badaniach *Hellmann 2019* i *ACCLAIM*. W badaniu *ACCLAIM* wśród chorych z populacji ogólnej u około 50% chorych stosujących ADA przez 12 tygodni odnotowano zmianę (redukcję) wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych wynoszącą >MCID tj. większą niż -0,3 pkt.

W badaniu *Hellman 2019* w czasie 12 tygodni trwania terapii ADA odnotowano obniżenie (tj. poprawę) aktywności choroby zarówno w przypadku oceny na podstawie wskaźnika DAPSA (wskaźnik oceny aktywności łuszczykowego zapalenia stawów) jak i w przypadku oceny prowadzonej przez chorego i przez lekarza na podstawie skali VAS. Według p-wartości wskazanych przez autorów badania zmiany te były istotne statystycznie. W chwili rozpoczęcia

---

badania Hellman 2019 minimalna aktywność choroby występowała jedynie u 1 (5,0%) chorego. Po 12 tygodniach terapii, minimalną aktywność choroby odnotowano u 8 (40,0%) chorych. Redukcję aktywności choroby w czasie 12 tygodni terapii ADA wykazano także w przypadku chorych uczestniczących w badaniu STEREO.

W badaniu *Hellman 2019* zapalenie przyczepów ścięgniastych na początku badania występowało u 45,0% chorych. Po 12 tygodniach terapii ADA zapalenie to odnotowano jedynie u 15,0% chorych. W badaniach *Hellman 2019* i *STEREO* w czasie 12 tygodni trwania terapii ADA odnotowano obniżenie liczby obrzękniętych i tkliwych stawów (w badaniu *Hellmann 2019* zmiany te określono jako znamienne statystycznie). W badaniu *Hellmann 2019* zaobserwowano także znamienne statystycznie redukcję nasilenia łuszczycy ocenianą na podstawie wskaźnika PASI czy skali VAS. W badaniu *Hellman 2019* w czasie 12 tygodni trwania terapii ADA odnotowano redukcję nasilenia bólu według oceny chorego na podstawie skali VAS. Według informacji wskazanej przez autorów badania zmiana ta była istotna statystycznie. W badaniu *STEREO* u chorych stosujących ADA także wykazano redukcję nasilenia bólu ocenianego przez chorych na podstawie skali VAS. Jak wskazali autorzy badania u chorych stosujących ADA nasilenie bólu średnio zmniejszyło się względem wartości początkowych o 51%.

Ocena wpływu terapii ADA na produktywność związaną z pracą zawodową na podstawie wyniku w poszczególnych domenach kwestionariusza WLQ (kwestionariusz do oceny ograniczeń produktywności w pracy) w badaniu *ACCLAIM* wykazała, iż u chorych stosujących ADA w czasie 12 tygodni leczenia odnotowano obniżenie (tj. poprawę) we wszystkich 4 domenach kwestionariusza WLQ. Co więcej, jak wskazują autorzy badania zmiany wyniku po 12 tygodniach leczenia względem wartości początkowych były istotne statystycznie w przypadku domen oceniających ograniczenia związane z wymaganiami dotyczącymi czasu trwania zadań, upośledzenie fizyczne i zdolność chorych do spełniania wymagań odnośnie wydajności pracy.

### **Ocena skuteczności terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennych badań obserwacyjnych**

W 6. miesiącu badania *Behrens 2018* w populacji ogółem u 59,9% chorych odnotowano odpowiedź ACR20, u 37,3% chorych odpowiedź ACR50, a u 19,0% chorych odpowiedź ACR70. Funkcjonalną remisję choroby odnotowano w badaniu u 55,1% chorych stosujących ADA przez 24 miesiące. Minimalną aktywność choroby w populacji ogółem odnotowano u

---

---

45,5% chorych w czasie 24 mies. badania *Behrens 2018*, natomiast ogólną ocenę aktywności choroby według chorego wynoszącą  $\leq 2$  wykazano u 49,3% chorych ogółem. Całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniowych odnotowano u 92,0% chorych w czasie 24 miesięcy badania *Behrens 2018*, natomiast odsetek chorych z liczbą opuchniętych i tkliwych stawów wynoszącą  $\leq 1$  wyniósł odpowiednio 81,1% oraz 57,8%, a odsetek chorych z chorobą zajmującą  $\leq 3\%$  powierzchni ciała wyniósł 70,8%.

W badaniu *Teoli 2012* odnotowano znamiennej statystycznie redukcję aktywności choroby wyrażoną w postaci wskaźnika DAS28-ESR od wartości 4,6 na początku badania do 2,6 w 6. miesiącu badania. Odnotowano także znamiennej statystycznie redukcję wyniku w skali PASI z wartości 9,2 na początku badania do 1,9 w 6. miesiącu badania, wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenioną na podstawie kwestionariusza HAQ, znamiennej statystycznie redukcję nasilenia bólu z wartości 65,0 na początku badania do 12,35 w 6. miesiącu badania oraz zaobserwowano istotną statystycznie redukcję stężenia CRP

### **Ocena bezpieczeństwa – populacja A i B**

#### **Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem ksLMPCh na podstawie badań randomizowanych (populacja A)**

W randomizowanych badaniach *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* w żadnej z grup nie odnotowano zgonów. Działania niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym zakażenia i zarażenia pasożytnicze wystąpiły ze zbliżoną częstością w obu grupach (różnice między grupami nie były znamienne statystycznie). Zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano w badaniu *OPAL Broaden* ogółem u 46,2% chorych z grupy badanej i 35,2% chorych z grupy kontrolnej, natomiast w badaniu *Genovese 2007* u 52,9% chorych poddanych terapii ADA i 79,6% chorych z grupy kontrolnej. Różnice między grupami były istotne statystycznie (na korzyść badanej interwencji) w badaniu *Genovese 2007*. Znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na większe bezpieczeństwo ADA wykazano również dla częstości występowania zaostrzenia łuszczycy i zaostrzenia łuszczycowego zapalenia stawów. W przypadku pozostałych raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

#### **Ocena bezpieczeństwa adalimumabu na podstawie wyników z otwartej fazy przedłużonej badania *Genovese 2007* (populacja A)**

---

---

W badaniu *Genovese 2007*, u chorych stosujących ADA przez 24 tyg., podobnie jak w przypadku oceny po 3 mies. obserwacji, nie zanotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu. Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych, a zdarzenia niepożądane u 54,6% chorych, co pozwala na stwierdzenie, że wraz z wydłużeniem czasu stosowania ADA ogółem jego profil bezpieczeństwa nie ulega pogorszeniu.

### **Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badania randomizowanego (populacja B)**

W badaniu *Atteno 2010* w grupie chorych stosujących INF zaobserwowano 2 przypadki wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u niższego odsetka chorych stosujących ADA (5,9%) w porównaniu z ETA (16,7%) i INF (23,3%). W przypadku porównania ADA z INF różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść ADA.

### **Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badań obserwacyjnych (populacja B)**

W czasie 18 miesięcy okresu obserwacji w rejestrze *BSRBR* zgon odnotowano u niższego odsetka chorych stosujących ADA niż przyjmujących ETA oraz u INF. Różnice między grupą badaną a grupami kontrolnymi nie były jednak istotne statystycznie. W rejestrze *BSRBR* nie odnotowano żadnego przypadku gruźlicy i chłoniaka u chorych stosujących ADA, chorych przyjmujących ETA oraz u chorych stosujących INF.

### **Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem innych LMPCh na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową – publikacja *Lu 2019* (populacja B)**

W ramach analizy uzupełniającej dla populacji B przedstawiono wyniki dla porównania ADA względem innych LMPCh (w tym opcji wskazanych jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu pegol i sekukinumabu) u chorych z aktywną postacią ŁZS, przedstawione w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową – publikacja *Lu 2019*. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, iż w populacji ogólnej ADA jest najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną (w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych). Dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych we wszystkich przypadkach różnice między ADA i lekami wskazanymi jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. certolizumabem pegol, infliksymabem, golimumabem, i

---



---

sekukinumabem były istotne statystycznie, na korzyść badanej interwencji. Natomiast dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych we wszystkich przypadkach różnice między ADA i lekami wskazanymi jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych nie były istotne statystycznie.

### **Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych**

U chorych stosujących ADA uczestniczących w badaniu *ACCLAIM* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu oraz ciężkiego działania niepożądanego. W czasie 12 tygodni stosowania ADA u chorych uczestniczących w badaniach *ACCLAIM* i *STEREO* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły odpowiednio u 2,4% i 4,1% chorych, a zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły odpowiednio u 63,8% i 70,1% chorych. Zdarzenia niepożądane odnotowane u chorych uczestniczących w badaniu *ACCLAIM* miały głównie łagodny stopień nasilenia.

### **Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego**

W czasie 6 miesięcy badania *Teoli 2012* u 17,5% chorych odnotowano reakcję w miejscu wstrzyknięcia, a u 12,5% chorych zakażenie dróg moczowych, które ustąpiło po podaniu doustnych leków przeciwdrobnoustrojowych i nie wymagało zaprzestania terapii ADA.

### **Ocena utrzymywania się skuteczności terapii po zakończeniu terapii biologicznej – populacja C**

**Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA (w tym dane długoterminowe) zaprezentowane dla populacji A i B wskazują na wzrost lub utrzymywanie się skuteczności terapii ADA oraz brak pogorszenia profilu bezpieczeństwa ADA wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii.** W rejestrze *BSRBR* po 18 miesiącach terapii ADA dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR wystąpiła w populacji ogólnej u 48,1% chorych, w tym u 57,8% chorych utrzymujących początkową terapię. Według danych przedstawionych w rejestrze *GISEA*, po 48 miesiącach terapii ADA dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR wystąpiła u 61,2% chorych. Remisję choroby na podstawie wskaźnika DAS-28 po 18 i 24 miesiącach terapii ADA wykazano w rejestrze *BSRBR* i *GISEA* u odpowiednio 41,5% i 51% chorych. Poprawę wyniku kwestionariusza HAQ względem wartości początkowych wynoszącą  $\geq 0,5$  pkt po 48 miesiącach terapii ADA odnotowano w rejestrze *GISEA* u 61% chorych, a całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów

---

---

ścięgniętych odnotowano aż u 92,0% chorych w czasie 24 miesięcy badania *Behrens 2018*. Wyniki przedstawione na podstawie publikacji *Behrens 2018* wskazują także, iż u chorych stosujących ADA którzy uzyskali minimalną aktywność choroby (MDA) w 6. mies. badania i kontynuowali leczenie ADA, po 24 miesiącach terapii MDA odnotowano aż u 75,9% chorych (dla porównania MDA w 6. miesiącu badania uzyskało 35,5% chorych).

W celu umożliwienia wnioskowania nt. zasadności finansowania ADA w rozpatrywanej populacji chorych tzn. bez względu na czas utrzymywania się adekwatnej odpowiedzi na terapię adalimumabem (utrzymującej się niskiej aktywności choroby), zdecydowano o przedstawieniu w raporcie wyników badań pierwotnych dot. oceny utrzymywania skuteczności terapii po zakończeniu terapii biologicznej. Oceny dokonano na podstawie badań obserwacyjnych *Araujo 2013*, *Cantini 2008*, *Chimenti 2013* oraz publikacji zawierających dane z rejestru *CORRONA* (publikacja *Huynh 2017* oraz publikacja *Harrold 2018*). **Wyniki przedstawione dla populacji C powinny być interpretowane w odniesieniu do danych dotyczących długoterminowej oceny skuteczności ADA zaprezentowanych w rozdziałach dla populacji A i B.**

W badaniu *Araujo 2013* nawrót objawów choroby wykazano u 83,3% chorych, u których zaprzestano stosowania inhibitorów TNF. Autorzy badania wskazali ponadto, że u dwóch trzecich chorych konieczne było wznowienie leczenia pierwotnie stosowanymi lekami w ciągu pierwszych 6 miesięcy od zakończenia terapii. Ponadto, u 1 chorego odnotowano powrót aktywności choroby zaledwie 30 dni po 6-miesięcznej wizycie kontrolnej. Z kolei dane pochodzące z rejestru *CORRONA* wskazują, iż do utraty korzyści klinicznej z leczenia doszło u ok. 45% chorych. W rejestrze *CORRONA* przedstawiono również dane dla nawrotu objawów ŁZS (ang. rebound), który stwierdzono u 73,4% chorych.

Analiza czasu do wystąpienia nawrotu choroby została przeprowadzona na podstawie badania *Araujo 2013*, *Chimenti 2013* oraz danych z rejestru *CORRONA*. Najkrótszy średni czas do wystąpienia nawrotu wynosił 10,6 tygodnia w badaniu *Araujo 2013*. Z kolei w badaniu *Chimenti 2013* wynosił on średnio 18,47 tygodnia. Na podstawie danych z rejestru *CORRONA* wykazano, że mediana czasu do utraty korzyści klinicznej z leczenia wynosiła 126,5 tygodnia a mediana czasu do nawrotu (ang. *rebound*) – 34,7 tygodnia.

Wyniki uzyskane z badania *Araujo 2013* wskazują, iż u chorych, u których odnotowano nawrót choroby nastąpił znaczny wzrost w zakresie wszystkich ocenianych parametrów związanych z chorobą, tj. liczby tkliwych i obrzękniętych stawów, wyniku w skali PASI, aktywności choroby

---

w ocenie chorego i lekarza, jak również wzrosło nasilenie dolegliwości bólowych w ocenie chorego na skali VAS. W badaniu *Chimenti 2013* uzyskano znamienne statystycznie pogorszenie względem wartości początkowych wyniku w skali PASI, zwiększenie aktywności choroby ocenianej wg DAS28-ESR oraz wzrost stężenia CRP. Z kolei dane pochodzące z rejestru *CORRONA* wskazały na znamienne statystycznie pogorszenie wyniku względem wartości początkowej w skali CDAI<sup>22</sup>, jak również w skali PGA<sup>23</sup> (w ocenie zarówno przez chorych, jak i przez lekarzy) oraz względem oceny nasilenia objawów bólowych przez chorych. Wszystkie te parametry świadczą jednoznacznie o istotnym dla chorego pogorszeniu jego stanu zdrowia.

**W przypadku przerwania skutecznej terapii biologicznej, zgromadzone w ramach analizy dla populacji C dowody naukowe wskazują na stosunkowo wysoki odsetek nawrotów objawów ŁZS u chorych, którzy uzyskali remisję choroby i w związku z tym zaprzestali leczenia LMPCh.** Przedstawione w raporcie dane mogą zatem wskazywać na zasadność prowadzenia terapii adalimumabem bez sztucznych ograniczeń czasowych tj. nawet u chorych u których uzyskano adekwatną odpowiedź na terapię adalimumabem (tj. utrzymującą się niską aktywność choroby). **Przerywanie skutecznego leczenia wiąże się bowiem z nawrotem choroby i większym ryzykiem utraty skuteczności leczenia.**

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Według danych przedstawionych w dokumentach i komunikatach odnalezionych na stronie EMA, FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) i URPLWMIIPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), stosowanie adalimumabu potencjalnie może być związane z wystąpieniem m.in. następujących działań niepożądanych:

- ⊕ zakażenia – chorzy otrzymujący leki z grupy inhibitorów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia;
- ⊕ gruźlica – u chorych otrzymujących adalimumab informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę;
- ⊕ inne zakażenia oportunistyczne – np. grzybicze zakażenia inwazyjne;

<sup>22</sup> wskaźnik klinicznej aktywności choroby

<sup>23</sup> ogólna ocena przez lekarza

- ⊗ reaktywacja zapalenia wątroby typu B – u przewlekłych nosicieli, otrzymujących inhibitor TNF w tym adalimumab, może wystąpić reaktywacja zapalenia wątroby typu B;
- ⊗ zaburzenia neurologiczne – stosowanie inhibitorów TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych;
- ⊗ reakcje alergiczne – ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu rzadko obserwowano w badaniach klinicznych;
- ⊗ nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne – w kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy inhibitorów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u chorych otrzymujących lek z grupy inhibitorów TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko;
- ⊗ reakcje hematologiczne – w rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem inhibitorów TNF;
- ⊗ zastoinowa niewydolność serca – informowano o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca;
- ⊗ zjawiska autoimmunizacyjne – stosowanie inhibitorów TNF, w tym adalimumabu może powodować powstawanie autoprzeciwciał.

### Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono w raporcie także na podstawie danych z dokumentu *EMA 2018*. W dokumencie tym wskazano, że na podstawie przeglądu przedłożonych danych uznano, iż produkt leczniczy Hyrimoz® jest biopodobny do produktu leczniczego Humira®. W związku z tym **stosunek korzyści do ryzyka** dla produktu leczniczego Hyrimoz® **porównywalny jest z referencyjnym produktem leczniczym** (stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Hyrimoz® jest więc korzystny w leczeniu czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy

---

odpowieź na wcześniej stosowane leki modyfikujące przebieg choroby była niewystarczająca).

## WNIOSKI

Łuszczykowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną stawów, której charakterystycznymi objawami jest sztywność, ból, obrzęk i tkliwość stawów i więzadeł. Z czasem, ŁZS prowadzi do rozwoju niepełnosprawności ruchowej. **W ŁZS dochodzi do znacznego pogorszenia jakości życia chorych.** Zmianom skórny towarzyszy często ból (zwłaszcza w przypadku zmian na dłoniach i stopach) i świąd. Nasilone uczucie świądu może przyczyniać się do wystąpienia zaburzeń depresyjnych. **Do zaburzeń somatycznych dołącza się często poczucie wstydu i napiętnowania związane ze świadomością obecności widocznych dla otoczenia zmian skórnych.** W wyniku degeneracji stawów, bólu oraz upośledzenia ruchowego, ŁZS może prowadzić do **utraty produktywności przez chorych oraz przez osoby bliskie** (osoby cierpiące na choroby stawów często wymagają opieki nieformalnej zapewnianej przez członków rodzin). **Osobną kwestią są także problemy związane z leczeniem, postrzegane jako znacząco wpływające na jakość życia chorych** (tj. czas spędzany każdego dnia na leczeniu choroby, nieobecność w pracy, długotrwałość terapii, koszty z nią związane czy działania niepożądane stosowanych leków).

**Wczesne rozpoznanie ŁZS i szybkie włączenie do odpowiedniej farmakoterapii pozwala zapobiec uszkodzeniu stawów i niepełnosprawności.** Obecnie podstawę leczenia na ŁZS w Polsce stanowią ksLMPCh (np. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna). Większość obecnie stosowanych tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje jednak całkowitej redukcji procesu zapalnego. Spowalniają one w różnym stopniu destrukcję stawów, lecz jej nie hamują. **Wprowadzenie leczenia biologicznego (przede wszystkim inhibitorami TNF) istotnie zwiększyło możliwości terapeutyczne w leczeniu ŁZS oraz poprawiło rokowanie chorych.** Leki biologiczne znacznie poprawiają jakość życia chorych, są dobrze tolerowane, w przeciwieństwie do leczenia klasycznego, a przede wszystkim działając na wybrany element reakcji immunologicznej charakteryzują się wysoką selektywnością oraz skutecznością.

Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab). Substancja czynna leku Hyrimoz® należy do inhibitorów czynnika martwicy nowotworów alfa. TNF- $\alpha$  odgrywa kluczową rolę w patogenezie chronicznych chorób zapalnych. Obecnie adalimumab

---

---

w Polsce mogą otrzymać jednak tylko chorzy na ŁZS spełniający kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego (Załącznik B.35.)*. U chorych na ŁZS niekwalifikujących się do obecnie obowiązującego *Programu lekowego*, stosowany jest inny ksLMPCh lub terapia skojarzona lekami z tej grupy. Jak podkreślono powyżej, większość obecnie stosowanych tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje jednak całkowitej redukcji procesu zapalnego, a jedynie spowalniają one w różnym stopniu destrukcję stawów. Pozostawienie chorego bez właściwego leczenia często powoduje wystąpienie przetrwałego stanu zapalnego, postępującego uszkodzenia stawów, skutkującego poważnymi ograniczeniami fizycznymi, istotnym upośledzeniem funkcjonowania oraz zwiększeniem śmiertelności. **U chorych niekwalifikujących się do obecnie obowiązującego *Programu lekowego* istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej.**

Niezaspokojona potrzeba leczenia w Polsce występuje także u chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*. **Prowadzenie leczenia biologicznego w ramach *Programu lekowego* wprowadza duże ograniczenia w dostępie do tej formy terapii, zwłaszcza organizacyjne** (np. duża liczba chorych oczekujących do centrów leczenia biologicznego w celu kwalifikacji do odpowiedniego *Programu lekowego*, restrykcyjne kryteria włączenia do *Programu lekowego*). Ponadto zgodnie z zapisami *Programu lekowego*, czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy. **Przerywanie skutecznego leczenia jest istotnym problemem dla chorych na ŁZS. W większości przypadków wiąże się z nawrotem choroby, większym ryzykiem utraty skuteczności leczenia oraz wystąpienia działań niepożądanych.** Chorzy, u których konieczne jest zaprzestanie podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami *Programu lekowego* są obecnie leczeni nieoptymalnie (mogą oni otrzymać jedynie najlepsze leczenie wspomagające), a ponownie lek biologiczny mogą otrzymać dopiero po wystąpieniu nawrotu aktywnej choroby.

Produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab) finansowany w leczeniu w leczeniu czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, **może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu osób dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczykowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na**

---

---

**uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.** Przedstawione w raporcie wyniki badań klinicznych wskazują, iż adalimumab istotnie wpływa na zmniejszenie aktywności ŁZS, poprawę jakości życia chorych, zmniejszenie niepełnosprawności, nasilenia bólu i zmęczenia czy zwiększenie produktywności chorych na ŁZS. Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa wskazują, iż w rozpatrywanej populacji chorych adalimumab jest lekiem dobrze tolerowanym. Przedstawione w raporcie wyniki wskazują, iż wraz z wydłużeniem czasu stosowania ADA ogółem jego profil bezpieczeństwa nie ulega pogorszeniu.

Wyniki przedstawione w raporcie dla populacji C dają podstawy do wnioskowania, że nie jest możliwe utrzymanie długotrwałej odpowiedzi na leczenie biologiczne po jego przerwaniu. **Pozbawienie tych chorych terapii jednoznacznie bowiem prowadzi do wystąpienia nawrotu choroby, co jest równoznaczne zarówno z wystąpieniem łuszczycowych zmian skórnych, jak również postępowaniem zmian łuszczycowych w obrębie stawów oraz wiąże się ze znaczącym pogorszeniem stanu zdrowia chorych i w konsekwencji może doprowadzić do niepełnosprawności.** Nawrót choroby stwierdzano we włączonych badaniach w czasie średnio od ok. 11 tygodni do 52 tygodni po zakończeniu leczenia LMPCh (w tym leczenia inhibitorami TNF). Po zakończeniu terapii u chorych wzrastała aktywność choroby oraz istotnie pogarszały się objawy skórne. Powyższe wyniki wskazują na silną potrzebę kontynuowania skutecznego leczenia u chorych, którzy w ramach terapii zastosowanej w *Programie lekowym* osiągnęli adekwatną odpowiedź na leczenie i kwalifikują się do wykluczenia z *Programu*.

**Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, uznano iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem produktu leczniczego Hyrimoz® ze środków publicznych w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.***

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Hyrimoz® (ADA, adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), okazała się niewystarczająca, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

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

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
  - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
  - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
    - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
    - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
-



- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

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

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

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - charakterystyki grupy osób badanych;
  - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;

- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

#### 3.1. Źródła danych

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

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa dla adalimumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych

---

leków<sup>24</sup> (ADRReports), FDA, WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) oraz URPLWMiPB.

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

## 3.2. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2<sup>25</sup> (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (skala Newcastle-Ottawa) [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2011].

W załączniku 12.9 przedstawiono wzory skal.

## 3.3. I i II etap przeglądu

### 3.3.1. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie czterech analityków (██████████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem piątego

---

<sup>24</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

<sup>25</sup> narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

---

analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.3.

### 3.3.2. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (łuszczykowe zapalenie stawów) oraz interwencji badanej (adalimumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia i uwzględnienia w strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

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

---

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu dorosłych, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Dlatego też zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku oraz do rozpatrywanej populacji chorych (w celu zwiększenia czułości wyszukiwania).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.3.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.4.

### 3.3.3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- ⊕ pierwsza (etap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- ⊕ druga (etap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach etapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań pierwotnych włączonych do analizy, natomiast w ramach etapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwane są pod kątem uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Etap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<p><b>Dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca.</b></p> <p><u>W ramach wskazanej populacji docelowej można wyróżnić następujące grupy chorych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, niekwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego <i>Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>, z uwagi na niespełnienie wszystkich wymaganych kryteriów kwalifikacji – <b>populacja A</b>;</li> <li>* dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego <i>Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i> – <b>populacja B</b>;</li> <li>* dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego <i>Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>, <u>wykazujący skuteczność terapii adalimumabem</u> w ramach <i>Programu lekowego</i> i spełniający kryteria wyłączenia z <i>Programu lekowego</i> z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby (tj. chorzy u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach <i>Programu lekowego</i> uzyskano niską aktywność choroby i utrzymuje się ona przez okres 12-15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną w <i>Programie lekowym</i> przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy), tzn. chorzy zaprzestający stosowania skutecznej terapii w ramach Programu lekowego – <b>populacja C</b>.</li> </ul> <p><b>Komentarz (1):</b> w przypadku populacji A do analizy włączane będą jedynie badania, w których podano informację umożliwiającą jednoznaczne określenie czy chorzy uczestniczący w badaniu odpowiadają populacji docelowej tzn. nie będą w analizie uwzględniane badania, w których nie wskazano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania (brak informacji na temat niewystarczającej odpowiedzi na uprzednio stosowane LMPCh).</p> <p><b>Komentarz (2):</b> w przypadku populacji B i populacji C do analizy włączane będą jedynie badania, w których podano informację umożliwiającą jednoznaczne określenie czy chorzy uczestniczący w badaniu odpowiadają populacji docelowej (chorzy kwalifikują się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego <i>Programu lekowego</i>) tzn. nie będą w analizie uwzględniane badania, w których nie wskazano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania (brak informacji na temat utrzymywania się choroby pomimo zastosowania co najmniej</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, osoby zdrowe</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). Uwzględniane nie będą także badania, w których przedstawione dane nie wskazują, iż w badaniu uczestniczą chorzy, u których występuje aktywna i ciężka postać ŁZS <sup>26</sup> .	
Interwencja	<p><u>Adalimumab</u> Zgodnie z treścią <i>ChPL Hyrimoz®</i>, zalecana dawka produktu leczniczego Hyrimoz® dla chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy Hyrimoz® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz® należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi).</p>	Inna niż wymieniona.

<sup>26</sup> Spełnienie kryterium odnośnie obecności aktywnej i ciężkiej postaci choroby określane będzie na podstawie wskaźników dostępnych w badaniu (zgodnie z treścią obowiązującego *Programu lekowego* aktywną postać obwodową choroby definiuje się jako spełnienie jednego z poniższych alternatywnych kryteriów: (1) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC (kryteria odpowiedzi na leczenie w ŁZS): liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozcięgien podeszwowych - potwierdzone w badaniu ultrasonograficznym lub rezonansie magnetycznym) - co najmniej 5 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozcięgien podeszwowych) - co najmniej 5 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; (2) wg DAS 28 (wskaźnik aktywności choroby oceniający 28 stawów): wartość DAS 28 – większa niż 5,1; (3) wg DAS: wartość DAS – większa niż 3,7; (4) u pacjentów z aktywną postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów: PASI (wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi) większe niż 10 oraz DLQI (wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych) większe niż 10 oraz BSA (parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą) większe niż 10 (program dopuszcza kwalifikację pacjentów na podstawie kryteriów PsARC z zajęciem co najmniej 3 stawów i/lub przyczepów ścięgniastych przy spełnieniu wszystkich pozostałych kryteriów określonych w pkt 1 ppkt 4a)1 Programu;

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory <sup>27</sup>	<p><b>Populacja A:</b> Klasyczne, syntetyczne LMPCh (ksLMPCh) tj. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna cyklosporyna, azatiopryna, chlorochina. Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej.</p> <p><b>Populacja B:</b> Biologiczne LMPCH (bLMPCh) finansowane obecnie w ramach <i>Programu lekowego leczenia łuszczykowego zapalenia stawów</i> (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i sekukinumab).</p> <p><b>Populacja C:</b> Zaprzestanie podawania adalimumabu i zastosowanie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) tj. ksLMPCh. Szczegółowy opis komparatorów przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.</p>	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj. m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR<sup>28</sup> lub PsARC);</li> <li>* remisja choroby;</li> <li>* nawrót choroby;</li> <li>* jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI<sup>29</sup>, SF-36<sup>30</sup>, DLQI);</li> <li>* aktywność choroby (np. wskaźnik DAS-28, ogólna ocena aktywności choroby według lekarza i według chorego na podstawie skali VAS<sup>31</sup>, osiągnięcie minimalnej aktywności choroby);</li> <li>* ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>);</li> <li>* ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>);</li> <li>* liczba opuchniętych i tkliwych stawów;</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, wzorców leczenia (ang. <i>treatment patterns</i> ), wytrwałości w stosowaniu leków i czynnikach na nią wpływających (ang. <i>persistence</i> ).

<sup>27</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

<sup>28</sup> kryteria odpowiedzi na leczenie określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne

<sup>29</sup> kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności

<sup>30</sup> kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja

<sup>31</sup> wizualna skala analogowa



Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>* nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI<sup>32</sup>);</li> <li>* nasilenie bólu (np. na podstawie skali VAS);</li> <li>* nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F<sup>33</sup>);</li> <li>* nasilenie stanu zapalnego (np. stężenie CRP<sup>34</sup>);</li> <li>* profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>35</sup> )	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie, spełniających kryteria włączenia do analizy w ramach danej populacji docelowej.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
<b>Etap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

<sup>32</sup> wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi

<sup>33</sup> ocena funkcjonowania w terapii chorób przewlekłych – ocena dot. zmęczenia

<sup>34</sup> białko C-reaktywne

<sup>35</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>* odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC);</li> <li>* remisja choroby;</li> <li>* nawrót choroby;</li> <li>* jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI);</li> <li>* aktywność choroby (np. wskaźnik DAS-28, ogólna ocena aktywności choroby według lekarza i według chorego na podstawie skali VAS, osiągnięcie minimalnej aktywności choroby);</li> <li>* ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>);</li> <li>* ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>);</li> <li>* liczba opuchniętych i tkliwych stawów;</li> <li>* nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI);</li> <li>* nasilenie bólu (np. na podstawie skali VAS);</li> <li>* nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT);</li> <li>* nasilenie stanu zapalnego (np. stężenie CRP);</li> <li>* profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, wzorców leczenia (ang. <i>treatment patterns</i> ), wytrwałości w stosowaniu leków i czynników na nią wpływających (ang. <i>persistence</i> ).
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Etap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.3.4. Wynik przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 710 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której łącznie odnaleziono 195 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której łącznie odnaleziono 815 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której 1 publikację;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 61 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>36</sup> (**Rysunek 1**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.8.1

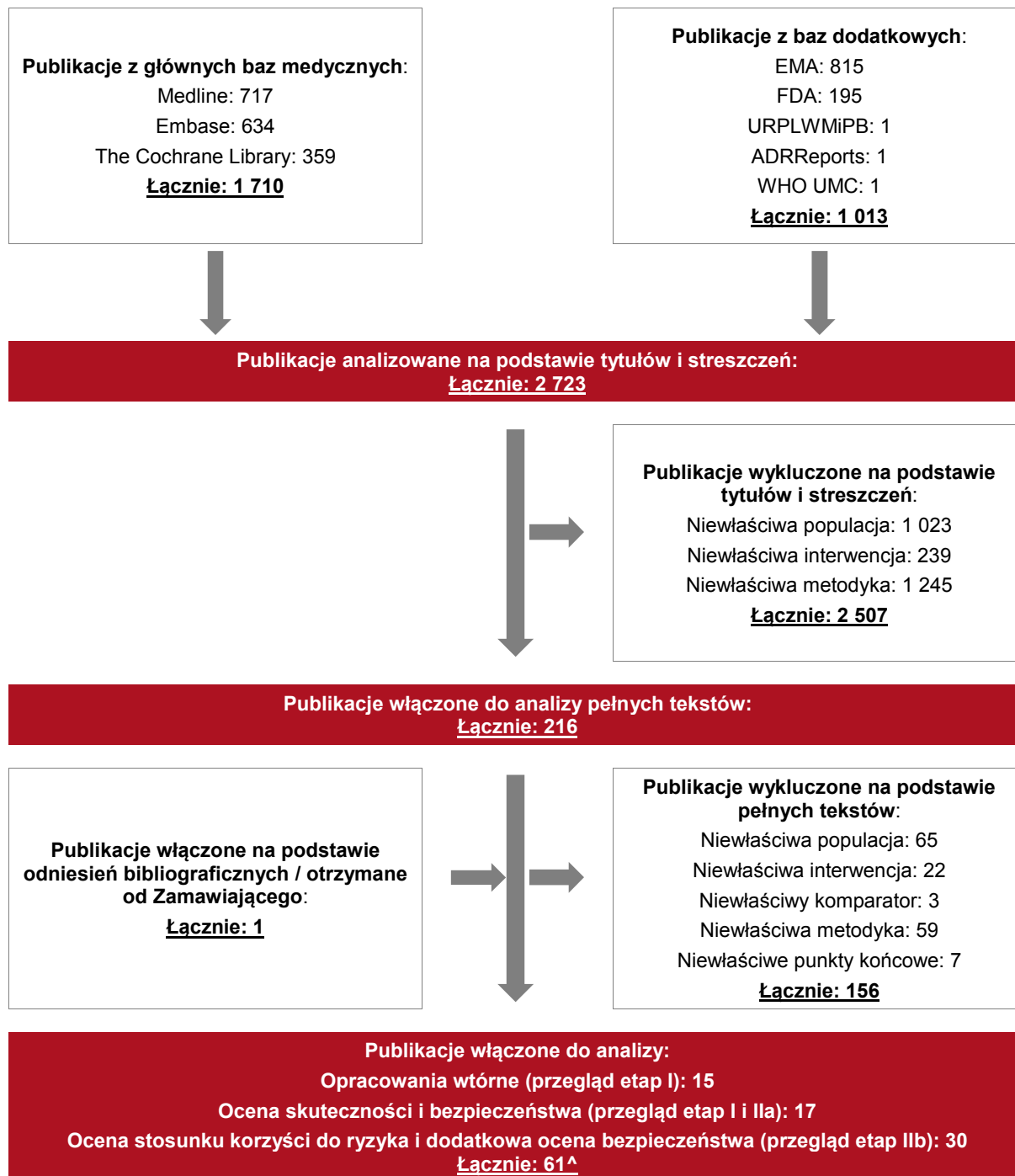
---

<sup>36</sup>preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

**Rysunek 1.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – I i II etap przeglądu**



<sup>^</sup>przegląd Lu 2019 uwzględniono zarówno w opisie opracowań wtórnych jak i w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa

---

### 3.4. III etap przeglądu

Populacja C rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych, chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, wykazujących skuteczność terapii adalimumabem w ramach *Programu lekowego* i spełniających kryteria wyłączenia z *Programu lekowego* z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby (tj. chorzy u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach *Programu lekowego* uzyskano niską aktywność choroby i utrzymuje się ona przez okres 12-15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną w *Programie lekowym* przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy), tzn. chorzy zaprzestający stosowania skutecznej terapii w ramach Programu lekowego.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab) będzie mógł być stosowany u tych chorych bez względu na czas utrzymywania się adekwatnej odpowiedzi na terapię adalimumabem (tj. utrzymującej się niskiej aktywności choroby).

W wyniku I etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono w głównych bazach medycznych badań klinicznych, dotyczących porównania zastosowania adalimumabu u chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* i u których uzyskano adekwatną odpowiedź na terapię adalimumabem (tj. utrzymującą się niską aktywność choroby) i była ona kontynuowana długookresowo względem przerwania skutecznej terapii ADA. Odnaleziono natomiast badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA dla populacji A i B na postawie których możliwe będzie wnioskowanie o długookresowej (maks. 48 mies.) skuteczności i bezpieczeństwa ADA.

W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie III etapu wyszukiwania umożliwiającego zidentyfikowanie badań, w których skuteczna terapia lekami biologicznymi jest przerywana. W III etapie przeglądu poszukiwano badań pierwotnych umożliwiających ocenę czasu utrzymywania skuteczności terapii po zakończeniu terapii biologicznej

---

(poszukiwano badań dla chorych skutecznie leczonych uprzednio inhibitorami TNF<sup>37</sup>, tj. adalimumabem, ale także innymi inhibitorami TNF niż adalimumab bądź badań dla chorych skutecznie leczonych uprzednio sekukinumabem, jeśli odnalezienie danych dla ADA nie będzie możliwe). W ramach aktualnej praktyki klinicznej u chorych z analizowanej populacji docelowej konieczne jest bowiem (zgodnie z zapisami *Programu lekowego*) przerwanie skutecznego leczenia biologicznego. Chorzy ci mogą stosować jedynie najlepsze leczenie wspomagające tj. ksLMPCh.

### 3.4.1. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie trzech analityków (██████████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem czwartego analityka (██) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.4.3.

### 3.4.2. Strategia wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego dla populacji C zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (łuszczykowe zapalenie stawów) oraz interwencji badanej (m.in. adalimumab, jak również inne bLMPCh). W strategii uwzględniono również zapytania dotyczące zakończenia leczenia w związku z uzyskaniem przez chorego adekwatnej odpowiedzi na leczenie (remisja, nawrót, przerwanie leczenia). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL<sup>38</sup>.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji

---

<sup>37</sup> czynnik martwicy nowotworów

<sup>38</sup> baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych dotyczących oceny utrzymywania się skuteczności terapii po zakończeniu terapii bLMPCh, u chorych, którzy uzyskali adekwatną odpowiedź na terapię (niską aktywność choroby) i w związku z tym zaprzestali stosowania tej terapii. W przypadku braku badań dotyczących stosowania adalimumabu do analizy włączane będą badania dla innych LMPCh stosowanych w ramach Programu lekowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.3.2.

### 3.4.3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Etap III – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca – populacja C tj. dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca,	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, chorzy uprzednio nieleczeni, zdrowi ochotnicy

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>kwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego <i>Programu lekowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, wykazujący skuteczność terapii lekami biologicznymi w ramach Programu lekowego i spełniający kryteria wyłączenia z Programu lekowego z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby</i> (tj. chorzy u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach <i>Programu lekowego</i> uzyskano niską aktywności choroby i utrzymuje się ona przez okres 12-15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną w <i>Programie lekowym</i> przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy), tzn. chorzy zaprzestający stosowania skutecznej terapii w ramach Programu lekowego.</p>	
Interwencja	<p><b>Zaprzestanie podawania LMPCh w związku z wystąpieniem adekwatnej odpowiedzi na terapię (tj. utrzymującej się niskiej aktywności choroby).</b></p> <p>LMPCh stosowane w ramach <i>Programu lekowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>, tj:</p> <p><u>Adalimumab</u> Zalecana dawka produktu leczniczego Hyrimoz® dla chorych na ŁZS wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p><u>Certolizumab pegol</u> Dawka początkowa w ŁZS wynosi 400 mg (2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg) w tygodniach 0., 2. i 4. Dawka podtrzymująca wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania skuteczności klinicznej można rozważyć stosowanie dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. Należy kontynuować podawanie metotreksatu.</p> <p><u>Etanercept</u> Zalecane dawkowanie polega na podawaniu 2 razy w tygodniu 25 mg etanerceptu lub 50 mg raz w tygodniu.</p> <p><u>Golimumab</u> Zalecane dawkowanie wynosi 50 mg raz w miesiącu we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p><u>Infliksymab</u> Zalecane dawkowanie wynosi 5 mg/ kg podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2. i 6. tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg, a potem co 8 tygodni.</p> <p><u>Sekukinumab</u> U pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inhibitory TNF, zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.</p> <p><b>Komentarz:</b> W przypadku braku badań dotyczących zaprzestania stosowania adalimumabu do analizy włączane będą badania dla innych LMPCh stosowanych w ramach <i>Programu lekowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i> (wskazanych powyżej).</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Dowolny	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d



Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p><u>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj. m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* nawrót choroby;</li> <li>* remisja choroby;</li> <li>* aktywność choroby (np. wskaźnik DAS-28, ogólna ocena aktywności choroby według lekarza i według chorego na podstawie skali VAS);</li> <li>* odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC);</li> <li>* jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI);</li> <li>* ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>);</li> <li>* ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>);</li> <li>* liczba opuchniętych i tkliwych stawów;</li> <li>* nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI);</li> <li>* nasilenie bólu (np. na podstawie skali VAS);</li> <li>* nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F);</li> <li>* nasilenie stanu zapalnego (np. stężenie CRP);</li> <li>* profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	<p>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, wzorców leczenia (ang. <i>treatment patterns</i>), wytrwałości w stosowaniu leków i czynników na nią wpływających (ang. <i>persistence</i>).</p>
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną.	Opracowania wtórne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną.	
	Badania jednoramienne.	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie, spełniających kryteria włączenia do analizy w ramach danej populacji docelowej.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	

### 3.4.4. Wynik przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library – zakładka CENTRAL) odnaleziono 314 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w badaniach włączonych do analizy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na

---

diagramie PRISMA<sup>39</sup> (**Rysunek 2**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.8.2

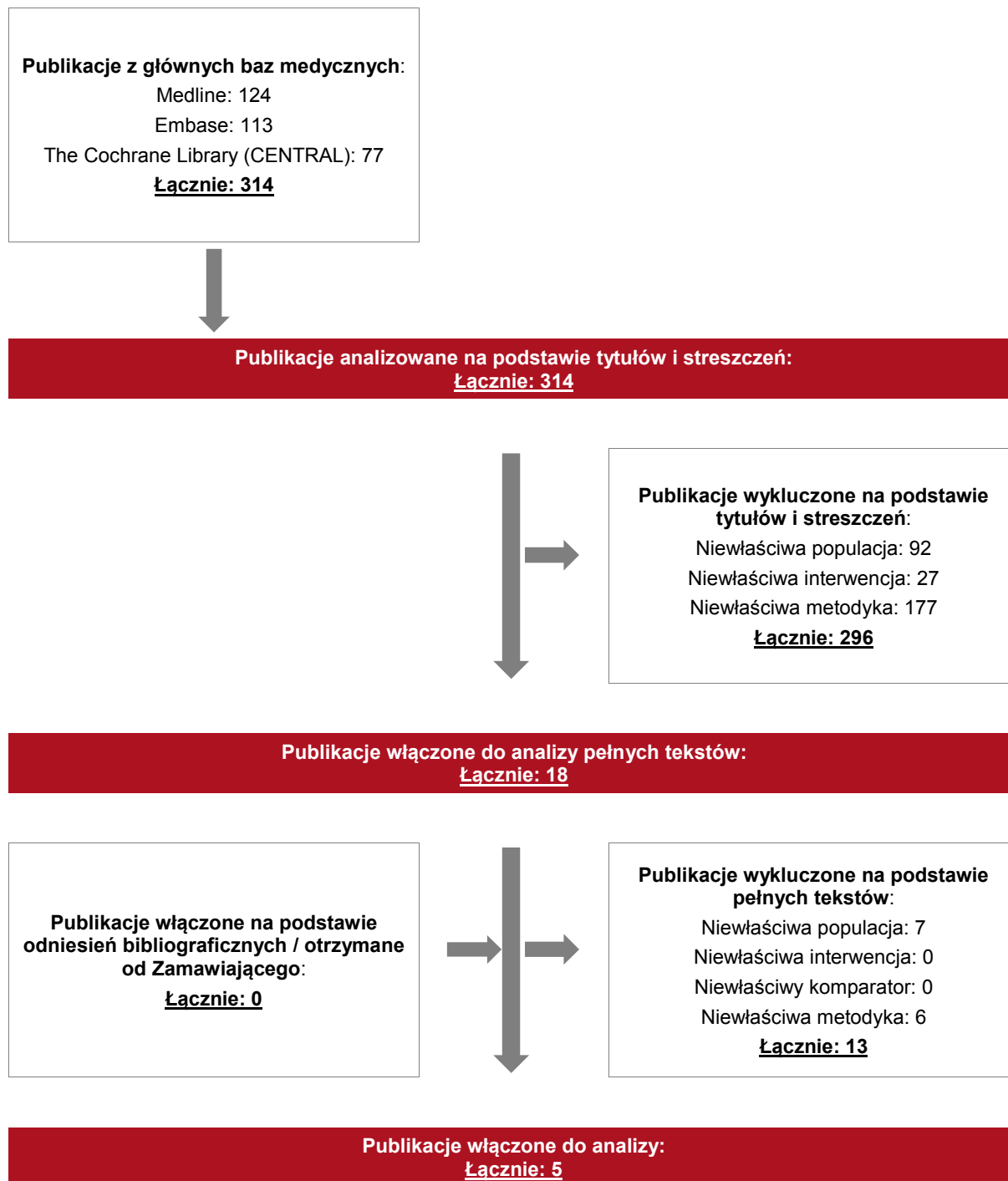
---

<sup>39</sup>preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

**Rysunek 2.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – III etap przeglądu**



---

## 3.5. Badania włączone do analizy

### 3.5.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego (I etap przeglądu) odnaleziono 15 przeglądów systematycznych (*Lu 2019, Mourad 2019, Pham 2019, Desai 2016, Ungprasert 2016, Lemos 2014, Fénix-Caballero 2013, Ash 2012, Donahue 2012, Migliore 2012a, Thaler 2012, Dommasch 2011, Rodgers 2011, Gartlehner 2009, Saad 2008*), spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.3 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem odnalezionych przeglądów była przede wszystkim ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dostępnych opcji terapeutycznych (w tym adalimumabu) w leczeniu chorych na ŁZS. Należy jednak podkreślić, we wskazanych powyżej przeglądach systematycznych bazy przeszukano nie później niż w październiku 2018 roku, w związku z czym przeglądy te mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji.

Z uwagi na dużą liczbę odnalezionych przeglądów szczegółowo opisano w analizie jedynie najnowsze przeglądy systematyczne tzn. opublikowane nie wcześniej niż w 2014 roku. Przeglądy te zakwalifikowane zostały do kategorii IA klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, co oznaczało, że w publikacjach przeprowadzono metaanalizę wyników. Każdy z analizowanych przeglądów spełniał 5 z 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook. Dokonana za pomocą skali AMSTAR 2 ocena włączonych do analizy przeglądów systematycznych wykazała, że 4 z nich (*Lu 2019, Mourad 2019, Desai 2016, Ungprasert 2016*) były bardzo niskiej jakości, 1 (*Lemos 2014*) był niskiej jakości i 1 (*Pham 2019*) charakteryzował się wysoką jakością.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 12.5 i 12.6.

---

## 3.5.2. Badania pierwotne

### 3.5.2.1. I i II etap przeglądu

Dla populacji A i populacji B do analizy włączono:

- ⊕ 3 badania **randomizowane** (łącznie 5 publikacji):
  - ⊕ 2 badania dla populacji A: badanie *OPAL Broaden* [Mease 2017, Strand 2019, Helliwell 2018] i badanie *Genovese 2007*;
  - ⊕ 1 badanie dla populacji B: *Atteno 2010*;
- ⊕ 2 badania **obserwacyjne z grupą kontrolną** dla populacji B (łącznie 4 publikacje):
  - ⊕ rejestr *BSRBR* [Saad 2010, Saad 2010a];
  - ⊕ rejestr *GISEA* [Iannone 2014, Iannone 2016];
- ⊕ 3 badania **jednoramienne eksperymentalne** (łącznie 4 publikacje):
  - ⊕ badanie *Hellman 2019*;
  - ⊕ badanie *ACCLAIM* [Gladman 2010];
  - ⊕ badanie *STEREO* [Van den Bosch 2010, Van den Bosch 2015];
- ⊕ 2 badania **jednoramienne obserwacyjne** (łącznie 2 publikacje):
  - ⊕ badanie *Behrens 2018*<sup>40</sup>;
  - ⊕ badanie *Teoli 2012*.

W raporcie uwzględniono także dodatkowe wyniki do badania *Genovese 2007* przedstawione w dokumencie *EMA 2005*.

Jak wskazano powyżej, w wyniku wykonanego przeglądu systematycznego dla populacji B odnaleziono 3 badania umożliwiające porównawczą ocenę skuteczności ADA względem etanerceptu (ETA) i infliksymabu (INF) – randomizowane, otwarte badanie *Atteno 2010* oraz 2 badania obserwacyjne (tj. rejestr *BSRBR* i rejestr *GISEA*). We wskazanych badaniach ocenę przeprowadzono względem 2 substancji wskazanych jako komparatory w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptu i infliksymabu. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ADA względem pozostałych wskazanych w analizie dla tej populacji docelowej komparatorów tj. golimumabu,

---

<sup>40</sup> w raporcie uwzględniono także publikację *Behrens 2016* ale jedynie w celu uzupełnia danych w opisie metodyki badania *Behrens 2018*. W ramach analizy przedstawiono wyniki wyłącznie z publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy tj. *Behrens 2018*

certolizumabu pegol i sekukinumabu. Należy jednak zauważyć, iż w ramach niniejszej analizy spełniono minimalne wymagania opisane w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań tj. wykonano porównanie z co najmniej 1 refundowanym i stosowanym obecnie w praktyce klinicznej komparatorem [Rozporządzenie MZ]. Jak wskazano w Analizie Weryfikacyjnej dla leku Taltz® [AOTMiT 2019b], etanercept jest jednym z najczęściej stosowanych leków w praktyce klinicznej w analizowanej populacji chorych<sup>41</sup>. Dlatego też brak porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem pozostałych wskazanych komparatorów nie powinien być rozpatrywany jako ograniczenie niniejszej analizy.

Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem pozostałych komparatorów wymagałaby wykonania porównań pośrednich przez wspólną referencję lub zestawień wyników z badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Wiązałoby się to z niską jakością uzyskanych danych, w szczególności mając na uwadze, że porównania pośrednie cechują się nieporównywalnie niższą wiarygodnością w względem bezpośredniego porównania na podstawie badania randomizowanego. W związku z powyższym odstąpiono w ramach niniejszej analizy od wyszukiwania badań klinicznych dla pozostałych wskazanych komparatorów.

Należy jednak zauważyć, iż w ramach analizy uzupełniającej, w raporcie zaprezentowano wyniki dla porównania ADA względem innych LMPCh (w tym opcji wskazanych jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu pegol i sekukinumabu) u chorych z aktywną postacią ŁZS, przedstawione w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową – publikacja *Lu 2019*.

### 3.5.2.2. III etap przeglądu

Do analizy dla populacji C włączono 4 badania obserwacyjne (5 publikacji), w tym:

- ⊕ 2 badania **obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne (3 publikacje):**
  - ⊕ badanie *Araujo 2013*;
  - ⊕ badanie *CORRONA [Huynh 2017, Harrold 2018]*;
- ⊕ 1 badanie **obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne:** badanie *Chimenti 2013*;
- ⊕ 1 badanie **obserwacyjne kliniczno-kontrolne:** badanie *Cantini 2008*.

---

<sup>41</sup> najczęściej stosowanym lekiem jest adalimumab

---

### **3.5.2.3. Charakterystyka włączonych badań i punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach**

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań pierwotnych. Ich szczegółowa ocena krytyczna została przedstawiona w załączniku, rozdział 12.7.

**Tabela 3.**  
**Wstępna charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>Badania randomizowane</b>							
<b>OPAL Broaden<sup>42</sup></b>	RCT <sup>43</sup> , podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej	Jadad: 5/5	Do 12 miesięcy (w analizie uwzględniono wyniki dla pierwszych 3 miesięcy badania, tj. przed zmianą terapii z PLC+ksLMPCh na TOF+ksLMPCh)	Dorośli, chorzy na czynne ŁZS, u których odpowiedź na uprzednio stosowany LMPCh okazała się niewystarczająca	<u>Grupa badana<sup>45</sup> (ADA+ksLMPCh)</u> N = 106 <u>Grupa kontrolna (PLC+ksLMPCh)</u> N = 105	<u>Adalimumab:</u> s.c. <sup>46</sup> w dawce 40 mg co 2 tyg.	<u>Placebo:</u> w postaci ampułkostrzykawek, które wyglądały identycznie jak stosowane ampułkostrzykawki ADA.  <b>Leczenie wspomagające:</b> jako leczenie towarzyszące chorzy otrzymywali stabilne dawki jednego z ksLMPCh – metotreksatu, sulfasalazyny, leflunomidu. Stosowanie innych ksLMPCh było możliwe po konsultacji z badaczem.

<sup>42</sup> Ze względu na kryteria dot. interwencji i komparatora, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla porównania ADA+ksLMPCh i obu grup stosujących PLC (placebo)+ksLMPCh łącznie uzyskane do 3. miesiąca badania (po 3. mies. u chorych z grup PLC+ksLMPCh zamieniano leczenie na TOF(tofacytynib)+ksLMPCh). Dane przedstawione w badaniu wyłącznie dla grupy stosującej ADA (bez wyników dla grupy stosującej PLC±ksLMPCh), wyniki dla grupy stosującej TOF oraz wyniki dla grupy chorych, która po 3 miesiącach leczenia zmieniła terapię PLC±ksLMPCh na TOF±ksLMPCh nie zostały uwzględnione w raporcie

<sup>43</sup> randomizowane badanie kliniczne

<sup>45</sup> w niniejszej analizie grupę ADA+ksLMPCh traktowano jako grupę badaną

<sup>46</sup> podskórnice



Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	hipotezy: <i>superiority</i> <sup>44</sup>						
<i>Genovese 2007</i>	RCT, podwójnie zaślepienie <sup>47</sup> , wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia chorych)	Do 24 tygodni; Etap I: zaślepiony do 12. tyg. Etap II: otwarty, od 12. do 24. tyg. <sup>48</sup>	Dorośli chorzy na ŁZS, stosujący LMPCh w ramach terapii skojarzonej lub u których stwierdzono w wywiadzie wcześniejsze stosowanie terapii LMPCh i uzyskanie nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie	<u>Grupa badana (ADA± ksLMPCh)</u> N = 51 <u>Grupa kontrolna (PLC±ksLMPCh)</u> N = 49	<u>Adalimumab:</u> s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg. W etapie otwartym badania ADA podawano co 2 tyg. w dawce 40 mg przez 12 tyg.  <u>Leczenie wspomagające:</u> chorzy mogli stosować doustne kortykosteroidy, o ile dawka nie przekraczała dawki równoważnej 10 mg/dobę prednizonu oraz jeżeli stosowano stabilną dawkę przez 4 tygodnie poprzedzające rozpoczęcie badania.	<u>Placebo:</u> s.c. co 2 tyg.

<sup>44</sup> *superiority* dla porównania TOF+ksLMPCh vs PLC+ksLMPCh. Badanie nie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy *superiority/non-inferiority* dla porównania TOF+ksLMPCh vs ADA+ksLMPCh. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównań ADA+ksLMPCh vs PLC+ksLMPCh, gdyż autorzy badania przedstawiali informacje na temat istotności statystycznej różnic między tymi grupami. W publikacjach do badania *OPAL Broaden* przedstawiono p-wartości dla porównania adalimumabu z placebo dlatego też uznano, iż możliwe jest wnioskowanie o przewadze adalimumabu względem placebo na podstawie wyników badania *OPAL Broaden*. Wyniki należy jednak interpretować z ostrożnością, gdyż w badaniu nie wskazano czy zakładano potwierdzenie hipotezy *superiority* dla tego porównania

<sup>47</sup> po 12 tygodniach badania następowało zniesienie zaślepienia

<sup>48</sup> w fazie przedłużonej badania *Genovese 2007* przedstawiono w raporcie jedynie wyniki dla chorych kontynuujących stosowanie ADA. Nie przedstawiono wyników dla grupy kontrolnej, gdyż w fazie przedłużonej badania *Genovese 2007* wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu otrzymali ADA (w tym chorzy którzy przez pierwsze 12 tygodni stosowali PLC)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<p>Dozwolone było jednoczesne stosowanie metotreksatu (MTX) lub innego LMPCh, za wyjątkiem cyklosporyny i takrolimusu (stosowanych doustnie lub miejscowo), jeśli chory leczony był przez minimum 3 miesiące i stosował stabilną dawkę leku w czasie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania. Maksymalna dozwolona dawka MTX wynosiła 30 mg/tydzień.</p> <p>Dozwolone było stosowanie szamponów leczniczych i sterydów miejscowych o małej sile działania w obrębie dłoni, podeszw stóp, pach i pachwin.</p>	
<i>Atteno 2010</i>	<p>RCT, otwarte, trójramienne, jednoośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p>Jadad: 1/5 (badanie otwarte, brak opisu randomizacji, brak informacji o utracie chorych)</p>	<p>12 miesięcy</p>	<p>Dorośli chorzy na czynne (aktywne) ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na ksLMPCh</p>	<p><u>Grupa badana (ADA+ksLMPCh)</u> N = 34</p> <p><u>Grupa kontrolna (INF+ksLMPCh)</u> N = 30</p> <p><u>Grupa kontrolna (ETA+ksLMPCh)</u> N = 36</p>	<p><u>Adalimumab:</u> s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg.</p>	<p><u>Infliksymab:</u> w dawce 5 mg/kg m.c. co 6-8 tygodni (dawkę zwiększano lub zmniejszano w razie uzasadnionej konieczności)</p> <p><u>Etanercept:</u> w dawce 25 mg, 2 razy/tydzień</p>
						<p><b>Leczenie wspomagające:</b> wszyscy chorzy otrzymywali również ksLMPCh w stałych dawkach przez co najmniej 6 miesięcy.</p> <p>W przypadku 51 chorych równocześnie stosowany był metotreksat: 30% z grupy ADA, 90% z grupy INF oraz 40% chorych z grupy ETA.</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną</b>							
<b>BSRBR</b>	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne, wieloośrodkowe <sup>49</sup> ; Klasyfikacja AOTMiT: IIIB; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: **	do 18 miesięcy	Dorośli chorzy na czynne (aktywne) ŁZS, którzy rozpoczęli stosowanie pierwszej terapii biologicznej w czasie 6 miesięcy od momentu wpisu do rejestru BSRBR <sup>50</sup>	Grupa badana (ADA±ksLMPCh) N = 92 Grupa kontrolna 1 (ETA±ksLMPCh) N = 333 Grupa kontrolna 2 (INF±ksLMPCh) N = 171	<u>Adalimumab:</u> s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg.	<u>Etanercept:</u> s.c. w dawce 50 mg na tydzień lub w dawce 25 mg dwa razy na tydzień <u>Infliksymab:</u> s.c. w dawce 5 mg/kg m.c., w tygodniu 0, 2., 6. i 8., a następnie co 8 tygodni <sup>51</sup>
						<b>Leczenie wspomagające:</b> zalecano podawanie infliksymabu w skojarzeniu z MTX	

<sup>49</sup> Z uwagi na kryteria włączenia badań do niniejszej analizy w raporcie nie uwzględniono z rejestru BSRBR danych przedstawionych łącznie dla chorych otrzymujących leki z grupy inhibitorów TNF oraz chorych z grupy kontrolnej, która obejmowała chorych na aktywne RZS (reumatoidalne zapalenie stawów) – dla wskazanych grup chorych przedstawiono jedynie dane demograficzne

<sup>50</sup> Wytyczne BSR (Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne) opublikowane w lutym 2005 rekomendują stosowanie inhibitorów TNF przez chorych z aktywnym ŁZS, zdefiniowanym jako ≥3 tkliwe stawy oraz ≥3 obrzęknięte stawy, pomimo stosowania co najmniej dwóch ksLMPCh podawanych w monoterapii lub w terapii skojarzonej

<sup>51</sup> Odnotowano, że 78% chorych otrzymywało infliksymab w dawce rekomendowanej dla RZS wynoszącej 3 mg/kg m.c., reszta chorych przyjmowała pełną dawkę 5 mg/kg m.c.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>GISEA</b>	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne <sup>52</sup> ; Klasyfikacja AOTMiT: IIIB; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala NOS: dla badań kohortowych; Dobór próby: ****, Porównywalność: **, Punkt końcowy: ***.	Do 24 miesięcy (publikacja <i>Iannone 2014</i> ) i do 48 miesięcy (publikacja <i>Iannone 2016</i> )	Chorzy na czynną (aktywną), obwodową postać ŁZS, którzy odnotowali niepowodzenie terapii z zastosowaniem co najmniej 2 ksLMPCh	Ogółem (publikacja <i>Iannone 2016</i> )  <u>Grupa badana (ADA±ksLMPCh)</u> N = 139 <u>Grupa kontrolna 1 (ETA±ksLMPCh)</u> N = 197 <u>Grupa kontrolna 2 (INF±ksLMPCh)</u> N = 84	<u>Adalimumab:</u> s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg.	<u>Etanercept:</u> s.c. w dawce 50 mg na tydzień <u>Inflixymab:</u> s.c. w dawce iw dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2., 6., a następnie co 8 tygodni.
<b>Cantini 2008<sup>53</sup></b>	Obserwacyjne, prospektywne, kliniczno-kontrolne, jednośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIIIE	Skala NOS (wersja dla badań kliniczno-kontrolnych): dobór próby: **** porównywalność: ** ekspozycja: **	Ogółem 6 lat, u chorych na ŁZS po zaprzestaniu leczenia bLMPCh wynosił średnio 19 mies.	Chorzy na ŁZS i RZS, u których zaprzestano leczenia LMPCh po uzyskaniu remisji klinicznej.	Chorzy, którzy zaprzestali leczenia LMPCh: Chorzy na ŁZS: N=236 Chorzy na RZS: N=268	Leczenie wspomagające: w czasie terapii chorzy mogli stosować prednizon lub ksLMPCh  Interwencję badaną stanowiło zaprzestanie leczenia ksLMPCh lub bLMPCh (w tym u chorych na ŁZS: INF, ETA).	

<sup>52</sup> Z uwagi na kryteria włączenia badań dla chorych z populacji B, w ramach niniejszej analizy z publikacji *Iannone 2014* uwzględniono wyniki jedynie dla podgrupy chorych z wielostawowym ŁZS – u chorych z kilkustawowym ŁZS aktywność choroby była zdecydowanie niższa i chorzy ci nie mogliby spełniać kryteriów włączenia do *Programu lekowego*, dla tej grupy chorych przedstawiono jedynie dane demograficzne. Z publikacji *Iannone 2016* uwzględniono wyniki przedstawione dla populacji ogólnej, zaprezentowane osobno dla grup stosujących ADA, ETA lub INF – wyniki przedstawione łącznie dla wszystkich inhibitorów TNF nie zostały uwzględnione w raporcie

<sup>53</sup> ze względu na kryteria włączenia do analizy, w raporcie uwzględniono jedynie dane dla chorych na ŁZS, u których zaprzestano terapii LMPCh

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
					Chorzy na ŁZS z nawrotem choroby: N=73		
<b>Badania jednoramienne eksperymentalne</b>							
<i>Hellman 2019</i>	Jednoramienne, prospektywne, otwarte, wielośrodkowe <sup>54</sup> ; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno)	12 tygodni	Dorośli chorzy na wielostawowe ŁZS o wysokiej aktywności zapalnej <sup>55</sup> , którzy nie przyjmowali wcześniej inhibitorów TNF	<u>Grupa badana (ADA±ksLMPCh)</u> N = 20	<u>Adalimumab:</u> s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg.  <b>Leczenie wspomagające:</b> dozwolone było stosowanie LMPCh w stałej dawce w czasie 4 tyg. poprzedzających włączenie do badania i/lub doustnych NLPZ <sup>56</sup> i kortykosteroidów w stałej dawce w czasie 2 tygodni poprzedzających włączenie do badania.	

<sup>54</sup> w badaniu uwzględniono także grupę zdrowych ochotników, jednak ze względu na kryteria dla populacji w niniejszej analizie nie przedstawiono wyników dla tej grupy

<sup>55</sup> definiowane jako spełniające kryteria włączenia do leczenia inhibitorami TNF zgodnie z wytycznymi Szwedzkiego stowarzyszenia reumatologicznego (wysoka aktywność choroby i zapalenie wielostawowe (cztery lub więcej obrzęknięte stawy) lub *dactylitis* oraz zwiększony ESR (wskaźnik sedymentacji erytrocytów) lub CRP, a także niepowodzenie wcześniejszej terapii NLPZ/miejscowymi sterydami i 1 z ksLMPCh (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, sole złota, cyklosporyna)

<sup>56</sup> niesteroidowe leki przeciwzapalne

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
ACCLAIM	Jednoramienne, prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy IIIb <sup>57</sup> ; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Ocena NICE: 7/8 (w opisie badania nie znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno)	12 tygodni	Dorośli chorzy na czynną postać ŁZS, u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź lub nietolerancja terapii przeciw ŁZS zgodnie z definicją w ramach indywidualnych wymagań regionalnych lub wymagań prywatnego ubezpieczyciela dot. refundacji biologicznych inhibitorów TNF <sup>58</sup>	<u>Grupa badana (ADA±ksLMPCh)</u> Ogółem N=127 <sup>59</sup>	<u>Adalimumab:</u> s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg.	
						<b>Leczenie wspomagające:</b> Chorzy stosowali równocześnie z ADA przyjmowaną uprzednio standardową terapię przeciwreumatyczną. Dozwolone było jednoczesne stosowanie LMPCh, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, innych leków przeciw ŁZS, w tym prednizolonu w dawce	

<sup>57</sup> Z uwagi na kryteria włączenia i wykluczenia badań w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono wyników z publikacji *Gladman 2010* przedstawionych dla chorych uczestniczących w badaniu *ADEPT* oraz podgrupy chorych z badania *ACCLAIM* stosujących wcześniej inhibitory TNF – dla tych grup przedstawiono jedynie dane demograficzne

<sup>58</sup> Niezadowalająca odpowiedź lub nietolerancja terapii przeciw ŁZS zgodnie z definicją w ramach indywidualnych wymagań regionalnych lub wymagań prywatnego ubezpieczyciela dotyczących refundacji biologicznych inhibitorów TNF (ogólnie  $\geq 3$  lub  $\geq 5$  obrzękniętych lub tkliwych stawów pomimo terapii przeciwko ŁZS; kryteria zależne od regionu). Kryteria wyłącznie dla chorych, których nie dotyczył omówiony punkt obejmowały niezadowalającą odpowiedź na leczenie lub przeciwwskazanie/nietolerancję na co najmniej 2 wcześniej lub aktualnie stosowane LMPCh (w tym jeden z leków musiał stanowić metotreksat, wyjątek stanowiło przeciwwskazanie do stosowania metotreksatu)

<sup>59</sup> W tym chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF (N=90)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						równoważnej wynoszącej ≤ 10 mg/tydzień w stałych dawkach przez cały okres badania. Chorzy mogli stosować szampony lecznicze i steroidy miejscowe o małej sile działania w obrębie dłoni, podeszw stóp, pach i pachwin.	
STEREO	Jednoramienne, prospektywne, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno)	Chorzy, którzy ukończyli 12-tygodniowy okres obserwacji mogli kontynuować leczenie ADA do 20. tygodnia	Dorośli chorzy na czynną postać ŁZS, którzy odnotowali niepowodzenie terapii lub nietolerancję co najmniej 1 ksLMPCh,	<u>Grupa badana (ADA±ksLMPCh)</u> N = 442	<u>Adalimumab:</u> s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg. przez 12 tygodni. Po 12 tygodniach badania chorzy mogli kontynuować leczenie ADA do 20 tygodnia, o ile lek nie był komercyjnie dostępny.	
						<b>Leczenie wspomagające:</b> chorzy przyjmowali jednocześnie wcześniej stosowane leki przeciwreumatyczne. Chorzy mogli stosować LMPCh, NLPZ, doustne glikokortykosteroidy (w dawce nie przekraczającej dawki równoważnej 10 mg/dobę prednizonu), a także miejscową terapię przeciwłuszczykową jeżeli stosowano ją w stabilnej dawce.	
<b>Badania jednoramienne obserwacyjne</b>							
<i>Behrens 2018</i>	Jednoramienne, obserwacyjne, nieinterwencyjne, prospektywne <sup>60</sup> , wielośrodkowe;	Ocena w skali NICE: 7/8 (w opisie badania nie znajduje się stwierdzenie, że	Do 24 mies.	Dorośli chorzy na czynną postać ŁZS, mający kliniczne wskazanie do leczenia z inhibitorem TNF i brak	<u>Grupa badana (ADA)</u> N=1 684	<u>Adalimumab:</u> s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg.	

<sup>60</sup> Jak wskazano w publikacji *Behrens 2016* przeprowadzono retrospektywną analizę danych z badania prospektywnego

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Klasyfikacja AOTMiT: n/o (w klasyfikacji nie uwzględniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego); Podejście do testowanej hipotezy: n/d	pacjenci byli włączani kolejno)		przeciwwskazań do tej terapii		Leczenie wspomagające: b/d <sup>61</sup>	
<b>CORRONA</b> (Huynh 2017, Harrold 2018) <sup>62</sup>	Obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego	Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno)	b/d	Chorzy na ŁZS, u których zaprzestano terapii inhibitorami TNF po uzyskaniu niskiej aktywności choroby/remisji objawów.	Chorzy, którzy zaprzestali leczenia inhibitorami TNF: Ogółem (publikacja Huynh 2017): N=325 Ogółem (publikacja Harrold 2018): N=94 Chorzy z nawrotem (ang. <i>rebound</i> ; publikacja Harrold 2018): N=69	Interwencję badaną stanowiło w badaniu przerwanie stosowania inhibitorów TNF (w tym ADA, ETA, INF, GOL) po uzyskaniu niskiej aktywności choroby.	
<b>Araujo 2013</b> <sup>63</sup>	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe	Skala NICE: 6/8 (badanie jednoośrodkowe, brak informacji,	Maksymalnie 6 miesięcy (chorzy brali udział w	Chorzy na ŁZS w trwałej remisji choroby, u których zaprzestano	Chorzy, którzy zaprzestali leczenia LMPCh: Ogółem: N=26	Interwencję badaną stanowiło zaprzestanie leczenia ksLMPCh lub bLMPCh.	

<sup>61</sup> W publikacji Behrens 2018 b/d. W publikacji Behrens 2016 wskazano, że chorzy uczestniczący w badaniu mogli dodatkowo stosować leczenie wspomagające, w MTX. Decyzja o zastosowaniu terapii wspomagającej zależała od lekarza

<sup>62</sup> ze względu na kryteria włączenia do analizy, w raporcie uwzględniono jedynie dane dla chorych na ŁZS, którzy zaprzestali terapii inhibitorami TNF

<sup>63</sup> ze względu na kryteria włączenia do analizy, w raporcie uwzględniono jedynie dane dla chorych ogółem i z nawrotem choroby, u których zaprzestano terapii LMPCh



Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego	że chorzy byli włączani kolejno)	badaniu aż do wystąpienia nawrotu choroby lub maksymalnie do 6 mies. trwania remisji choroby po zaprzestaniu stosowania leków)	stosowania ksLMPCh lub bLMPCh.	Chorzy z nawrotem choroby: N=20	<b>Leczenie wspomagające:</b> dozwolone było zastosowanie NLPZ na żądanie.	
<i>Chimenti 2013<sup>64</sup></i>	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego	Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno)	W badaniu nie przedstawiono informacji umożliwiających określenie okresu obserwacji od zaprzestania leczenia ETA <sup>65</sup>	Dorośli chorzy na ŁZS, którzy uzyskali trwałą remisję kliniczną i serologiczną, prowadzącą do zaprzestania terapii ETA.	Chorzy leczeni ETA, u których stwierdzono remisję kliniczną: N=47	Interwencję badaną stanowiło przerwanie stosowania ETA po wystąpieniu u chorych remisji choroby.	
<i>Teoli 2012</i>	Jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, jednoośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: n/o (w klasyfikacji nie uwzględniono	Ocena w skali NICE: 5/8 (badanie jednoośrodkowe, nie przedstawiono wyników w podziale na grupy chorych,	do 24 tygodni	Chorzy na obwodową postać ŁZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpił brak odpowiedzi lub przeciwskazania do stosowania co najmniej 2 ksLMPCh (metotreksatu, cyklosporyny,	<u>Grupa badana (ADA)</u> N = 40	<u>Adalimumab:</u> s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg.	

<sup>64</sup> ze względu na kryteria włączenia do analizy, w raporcie uwzględniono jedynie dane dla chorych, u których zaprzestano terapii ETA

<sup>65</sup> ogółem badanie trwało od stycznia 2006 r. do lutego 2010 r.; dla części punktów końcowych, dla których oceniano wyniki od zaprzestania leczenia ETA do wystąpienia nawrotu choroby, jako okres obserwacji dla tego punktu końcowego przyjęto czas do wystąpienia nawrotu choroby (przedstawiono go w wynikach)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	badania jednoramiennego, obserwacyjnego); Podejście do testowanej hipotezy: n/d	brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno)		leflunomidu, sulfasalazyny)			

---

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach. Szczegółowy opis punktów końcowych które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 12.7. Informacje odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań klinicznych włączonych do analizy przedstawiono w rozdziale 3.7.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniżej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy.

---

**Tabela 4.**

**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań OPAL Broaden (publikacje Mease 2017, Helliwell 2018 i Strand 2019), Hellman 2019, Behrens 2018, GISEA (publikacje Iannone 2014 i Iannone 2016), STEREO (publikacje Van den Bosch 2010 i Van den Bosch 2015), Teoli 2012, ACCLAIM (publikacja Gladman 2010), Atteno 2010, BSRBR (publikacje Saad 2010 i Saad 2010a), Genovese 2007**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
Odpowiedź ACR20	Genovese 2007	W badaniu Genovese 2007 częstość występowania odpowiedzi ACR20 w 12 tygodniu oceniano w badaniu jako pierwszorzędowy punkt końcowy.	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia.	Jako minimalną, istotną klinicznie zmianę dla odpowiedzi ACR uznano uzyskanie ACR20 [CADTH 2018]. Kryteria, które oceniane są w ramach odpowiedzi ACR wpływają na ocenę aktywności choroby i mają istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
	Atteno 2010	Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w następujących kryteriach:		
	Hellman 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ≥ 20% zmniejszenie liczby tkliwych stawów (78 stawów);</li> <li>⊕ ≥ 20% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (76 stawów);</li> <li>⊕ ≥ 20% poprawę w co najmniej 3 z 5 parametrów: nasilenie bólu w ocenie chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (mierzone w skali VAS - 100 mm), samodzielna ocena sprawności fizycznej przez chorego na podstawie skali HAQ-DI oraz poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub odczyn Biernackiego (OB)) [Felson 1995].</li> </ul> Ocenie poddano stawy, które były rutynowo badane pod kątem czynnika reumatoidalnego oraz pierwsze stawy paliczkowe śródrečna (2), staw		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	ACCLAIM (Gladman 2010)	<p>dystalnego odcinka paliczkowego u nóg (8), stawy biodrowe wyłączono z oceny*.</p> <p>Do oceny odpowiedzi na leczenie w badaniu <i>Hellman 2019</i> wykorzystano odpowiedź ACR20 zdefiniowaną według kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego, która została odpowiednio zaadoptowana dla ŁZS.</p>		
	STEREO (Van den Bosch 2010)	<p>W badaniu ACCLAIM (Gladman 2010) częstość występowania odpowiedzi ACR20 w 12. tygodniu leczenia oceniano jako pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W badaniu STEREO (Van den Bosch 2010) oceniano częstość występowania odpowiedzi ACR20 według definicji Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego.</p>		
	Behrens 2018	<p>W badaniu Behrens 2018 oceniano częstość występowania odpowiedzi ACR20 zgodną z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego.</p>		
	OPAL Broaden (Mease 2017)	<p>W publikacji OPAL Broaden (Mease 2017) odpowiedź ACR20 uzyskana w 3. miesiącu badania stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu.</p> <p>Odpowiedź ACR20 zdefiniowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ≥20% zmniejszenie liczby tkliwych stawów (68 stawów) względem wartości otrzymanej na początku badania;</li> <li>⊕ ≥20% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (66 stawów) względem wartości otrzymanej na początku badania;</li> <li>⊕ ≥20% poprawę w co najmniej 3 z 5 następujących parametrów: ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, nasilenie bólu w ocenie chorego (wszystkie powyższe parametry mierzone na skali VAS, w zakresie od 0 do 100 mm, przy czym wyższy wynik wskazywał na większe nasilenie bólu lub brak sprawności), ocena sprawności fizycznej na podstawie skali HAQ-DI oraz poziom wskaźników ostrej fazy – stężenie białka hsCRP (wysoko czułe białko C-reaktywne).</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Odpowiedź ACR20 oceniano na początku badania i w 2. tygodniu oraz w 1., 2., 3., 4., 6., 9. i 12. miesiącu jego trwania.		
Odpowiedź ACR50	<i>Genovese 2007</i>	W badaniu <i>Genovese 2007</i> częstość występowania odpowiedzi ACR50 w 12. tygodniu leczenia oceniano w badaniu jako drugorzędowy punkt końcowy.	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia.	
	<i>Hellman 2019</i>	<p>Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w następujących kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ≥ 50% zmniejszenie liczby tkliwych stawów (78 stawów);</li> <li>⊕ ≥ 50% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (76 stawów)</li> <li>⊕ ≥ 50% poprawę w co najmniej 3 z 5 parametrów: nasilenie bólu w ocenie chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (mierzone w skali VAS - 100 mm), samodzielna ocena sprawności fizycznej przez chorego na podstawie skali HAQ-DI oraz poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB) [Felson 1995].</li> </ul> <p>Ocenie poddano stawy, które były rutynowo badane pod kątem czynnika reumatoidalnego oraz pierwsze stawy palczkowe śródreżca (2), staw dystalnego odcinka palczkowego u nóg (8), stawy biodrowe wyłączono z oceny*.</p>		
	<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>	Do oceny odpowiedzi na leczenie w badaniu <i>Hellman 2019</i> wykorzystano odpowiedź ACR50 zdefiniowaną według kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego, która została odpowiednio zaadoptowana dla ŁZS.		
	<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>	W badaniu <i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i> częstość występowania odpowiedzi ACR50 oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy.		
	<i>Behrens 2018</i>	W badaniu <i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i> oceniano częstość występowania odpowiedzi ACR50 według definicji Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Była ona także jedną z 4 zaproponowanych definicji dobrej odpowiedzi klinicznej, którą oceniano w 12. tygodniu badania.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W badaniu <i>Behrens 2018</i> oceniano częstość występowania odpowiedzi ACR50 zgodną z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego.		
	<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	<p>W badaniu <i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i> odpowiedź ACR50 zdefiniowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ≥50% zmniejszenie liczby tkliwych stawów (68 stawów) względem wartości otrzymanej na początku badania;</li> <li>⊕ ≥50% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (66 stawów) względem wartości otrzymanej na początku badania;</li> <li>⊕ ≥50% poprawę w co najmniej 3 z 5 wymienionych parametrów: ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, nasilenie bólu w ocenie chorego (wszystkie powyższe parametry mierzone na skali VAS, w zakresie od 0 do 100 mm, przy czym wyższy wynik wskazywał na większe nasilenie bólu lub brak sprawności), ocena sprawności fizycznej na podstawie skali HAQ-DI oraz poziom wskaźników ostrej fazy – stężenie białka hsCRP.</li> </ul> <p>Odpowiedź ACR50 stanowiła drugorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu.</p> <p>Odpowiedź ACR50 oceniano na początku badania i w 2. tygodniu oraz w 1., 2., 3., 4., 6., 9. i 12. miesiącu jego trwania.</p>		
Odpowiedź ACR70	<i>Genovese 2007</i>	W badaniu <i>Genovese 2007</i> częstość występowania odpowiedzi ACR70 w 12. tygodniu oceniano w badaniu jako drugorzędowy punkt końcowy.	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia.	
	<i>Hellman 2019</i>	<p>Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w następujących kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ≥ 70% zmniejszenie liczby tkliwych stawów (78 stawów);</li> <li>⊕ ≥ 70% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (76 stawów)</li> <li>⊕ ≥ 70% poprawę w co najmniej 3 z 5 parametrów: nasilenie bólu w ocenie chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	ACCLAIM (Gladman 2010)	<p>aktywności choroby przez chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (mierzone w skali VAS - 100 mm), samodzielna ocena sprawności fizycznej przez chorego na podstawie skali HAQ-DI oraz poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB) [Felson 1995].</p> <p>Ocenie poddano stawy, które były rutynowo badane pod kątem czynnika reumatoidalnego oraz pierwsze stawy paliczkowe śródreżca (2), staw dystalnego odcinka paliczкового u nóg (8), stawy biodrowe wyłączono z oceny*.</p>		
	STEREO (Van den Bosch 2010)	<p>Do oceny odpowiedzi na leczenie w badaniu Hellman 2019 wykorzystano odpowiedź ACR70 zdefiniowaną według kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego, która została odpowiednio zaadoptowana dla ŁZS.</p> <p>W badaniu ACCLAIM (Gladman 2010) częstość występowania odpowiedzi ACR70 oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy.</p>		
	Behrens 2018	<p>W badaniu STEREO (Van den Bosch 2010) oceniano częstość występowania odpowiedzi ACR70 według definicji Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego.</p> <p>W badaniu Behrens 2018 oceniano częstość występowania odpowiedzi ACR70 zgodną z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego.</p>		



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p><i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i></p>	<p>W badaniu <i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i> odpowiedź ACR70 zdefiniowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ≥70% zmniejszenie liczby tkliwych stawów (68 stawów) względem wartości otrzymanej na początku badania;</li> <li>⊕ ≥70% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (66 stawów) względem wartości otrzymanej na początku badania;</li> <li>⊕ ≥70% poprawę w co najmniej 3 z 5 wymienionych parametrów: ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, nasilenie bólu w ocenie chorego (wszystkie powyższe parametry mierzone na skali VAS, w zakresie od 0 do 100 mm, przy czym wyższy wynik wskazywał na większe nasilenie bólu lub brak sprawności), ocena sprawności fizycznej na podstawie skali HAQ-DI oraz poziom wskaźników ostrej fazy – stężenie białka hsCRP.</li> </ul> <p>Odpowiedź ACR70 stanowiła drugorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu.</p> <p>Odpowiedź ACR70 oceniano na początku badania i w 2. tygodniu oraz w 1., 2., 3., 4., 6., 9. i 12. miesiącu jego trwania.</p>		
<p>Odpowiedź według kryteriów PsARC</p>	<p><i>Genovese 2007</i></p>	<p>Częstość występowania odpowiedzi według kryteriów PsARC oceniano w badaniu <i>Genovese 2007</i> w ramach drugorzędowych punktów końcowych.</p> <p>Odpowiedź według zmodyfikowanych kryteriów PsARC definiowano jako poprawę w co najmniej 2 z 4 kryteriów (przy czym co najmniej jeden z</p>	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi na</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p><i>STEREO</i> (Van den Bosch 2010)</p>	<p>nich musi obejmować liczbę tkliwych lub obrzękniętych stawów) i brak pogorszenia wyniku dla następujących 4 kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ liczba tkliwych stawów (78 stawów);</li> <li>⊕ liczba obrzękniętych stawów (76 stawów);</li> <li>⊕ ogólna ocena aktywności choroby według chorego (mierzona na podstawie skali VAS - 100 mm, przy czym 0 mm oznacza najniższą a 100 mm najwyższą aktywność choroby);</li> <li>⊕ ogólna ocena aktywności choroby według lekarza (mierzona na podstawie skali VAS - 100 mm, przy czym 0 mm oznacza najniższą a 100 mm najwyższą aktywność choroby);</li> </ul> <p>Poprawę lub pogorszenie liczby tkliwych/obrzękniętych stawów definiowano jako odpowiednio zmniejszenie lub zwiększenie liczby stawów o co najmniej 30% względem wartości początkowych [Fransen 2006].</p> <p>W badaniu <i>STEREO</i> wskazano, iż oceniano odpowiedź na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami PsARC – zastosowano ocenę aktywności choroby na podstawie skali VAS 100 mm.</p>	<p>leczenie tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Odpowiedź według kryteriów PsARC jest związana z oceną aktywności choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	<p><i>ACCLAIM</i> (Gladman 2010)</p>	<p>Odpowiedź na leczenie według kryteriów PsARC zdefiniowano jako poprawę w co najmniej 2 z 4 kryteriów (przy czym co najmniej jeden z nich musiał obejmować liczbę tkliwych lub obrzękniętych stawów) oraz brak pogorszenia wyników w żadnym z rozważanych parametrów. Parametry te obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ogólną ocenę aktywności choroby według chorego (minimalna obserwowana poprawa – obniżenie nasilenia choroby o 1 kategorię);</li> <li>⊕ ogólną ocenę aktywności choroby według lekarza (minimalna obserwowana poprawa – obniżenie nasilenia choroby o 1 kategorię);</li> <li>⊕ ocenę liczby tkliwych stawów (minimalna obserwowana poprawa musiała wynosić 30%);</li> <li>⊕ ocenę liczby obrzękniętych stawów (minimalna obserwowana poprawa musiała wynosić 30%) [Clegg 1996].</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W badaniu częstość występowania odpowiedzi według kryteriów PsARC oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy.</p>		
	<p><i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i></p>	<p>Odpowiedź według kryteriów PsARC definiowano jako poprawę w <math>\geq 2</math> kryteriach (przy czym co najmniej jeden z nich musiał obejmować liczbę tkliwych lub obrzękniętych stawów) wraz z brakiem pogorszenia wyniku dla następujących 4 parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ <math>\geq 20\%</math> poprawa osiągnięta w ogólnej ocenie aktywności choroby według lekarza mierzonej na skali VAS (zakres od 0 do 100 mm);</li> <li>⊕ <math>\geq 20\%</math> poprawa osiągnięta w ogólnej ocenie aktywności choroby według chorego mierzonej na skali VAS (zakres od 0 do 100 mm);</li> <li>⊕ <math>\geq 30\%</math> poprawa liczby tkliwych stawów (68 stawów);</li> <li>⊕ <math>\geq 30\%</math> poprawa liczby obrzękniętych stawów (66 stawów).</li> </ul> <p>Częstość występowania odpowiedzi na leczenia według kryteriów PsARC stanowiła drugorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu.</p> <p>Oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC dokonano w 2. tygodniu oraz w 1., 2., 3., 4., 6., 9. i 12. miesiącu trwania badania.</p>		
	<p><i>BSRBR (Saad 2010)</i></p>	<p>W badaniu <i>BSRBR</i> odpowiedź zgodna z kryteriami Europejskiej Ligi Antyreumatycznej była oceniana w celu określenia skuteczność leczenia.</p> <p>Wysoką aktywność choroby zdefiniowano jako DAS-28 <math>&gt;5,1</math>, a niską aktywność choroby jako DAS-28 <math>\leq 3,2</math>. Chorzy odznaczający się dobrą odpowiedzią kliniczną byli rozumiani jako tacy, którzy osiągnęli niską aktywność choroby oraz istotną zmianę w aktywności choroby. Jako istotną zmianę parametru DAS-28 rozumiano wartość wynoszącą 1,2 pkt.</p> <p>Chorzy odznaczający się umiarkowaną odpowiedzią kliniczną byli rozumiani jako tacy, którzy osiągnęli umiarkowaną/wysoką aktywność choroby oraz istotną zmianę w aktywności choroby lub tacy, którzy osiągnęli zmianę aktywności choroby w zakresie <math>\leq 1,2</math> i <math>&gt;0,6</math> wraz z niską/umiarkowaną aktywnością choroby. Pozostałych chorych klasyfikowano jako nieodpowiadających na leczenie [Gestel 1998].</p>	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność zastosowanej terapii.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Odpowiedź zgodna z kryteriami EULAR wiąże się z oceną aktywności choroby i w związku z tym ma istotne znaczenie dla chorego, dlatego też, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	<p><i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i></p>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź zgodna z kryteriami EULAR <sup>66</sup>		<p>W badaniu <i>Saad 2010</i> chorych, którzy zaprzestali przyjmowania inhibitorów TNF<sup>67</sup> (bez względu na powód) przed przeprowadzaniem co 6 miesięcy badaniem, oznaczano jako chorych bez odpowiedzi na leczenie. Skuteczność terapii w badaniu oceniano w 6., 12. i 18. miesiącu jego trwania.</p> <p>W badaniu <i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i> odpowiedź zgodną z kryteriami EULAR wymienionymi powyżej oceniano w 12. tygodniu trwania badania. W badaniu oceniano częstość występowania dobrej i umiarkowanej odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź zgodna z kryteriami EULAR była jedną z 4 zastosowanych w badaniu definicji dobrej odpowiedzi klinicznej.</p>		
	GISEA (Iannone 2014)	<p>W badaniu <i>GISEA (Iannone 2014)</i> osiągnięcie dobrej odpowiedzi na leczenie zgodnej z kryteriami EULAR rozumiano jako zmianę wartości parametru DAS-28 o <math>\geq 1,2</math> pkt względem wartości na początku badania. Oceny parametru dokonano w 12. i 24. miesiącu badania.</p>		
	GISEA (Iannone 2016)	<p>W badaniu oceniano też występowanie dobrej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami LUNDEX/EULAR. Wskaźnik LUNDEX obliczany jest jako odsetek chorych stosujących się do zaleceń pomnożony przez odsetek chorych spełniających kryterium odpowiedzi w danym punkcie czasowym [Kristensen 2006].</p> <p>W badaniu <i>GISEA (Iannone 2016)</i> odpowiedź kliniczna zgodna z kryteriami EULAR była drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu. Określano ją po 6. i 12. miesiącach badania, następnie co rok (przez całkowity okres obserwacji wynoszący 4 lata).</p>		

<sup>66</sup> Europejska Liga Przewodząca

<sup>67</sup> czynnik martwicy nowotworów

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wskaźnik PsAJAI <sup>68</sup>	ACCLAIM (Gladman 2010)	<p>Odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu badania oceniano za pomocą wskaźnika PsAJAI, który stanowił nowe narzędzie służące do oznaczania częstości występowania odpowiedzi wśród chorych z aktywnym ŁZS.</p> <p>Wskaźnik PsAJAI był obliczany jako suma ważona, oceniająca zmiany względem wartości otrzymanych na początku badania w następujących parametrach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ liczba tkliwych stawów;</li> <li>⊕ stężenie CRP;</li> <li>⊕ ogólna ocena aktywności choroby w ocenie chorego;</li> <li>⊕ ogólna ocena aktywności choroby w ocenie lekarza;</li> <li>⊕ nasilenie bólu w ocenie chorego;</li> <li>⊕ wskaźnik HAQ-DI.</li> </ul> <p>Obniżenie wartości o <math>\geq 30\%</math> względem wartości otrzymanej na początku badania przekłada się na zmianę o 1 pkt we wszystkich wymienionych parametrach z wyłączeniem liczby tkliwych stawów, stężenia CRP oraz ogólnej oceny aktywności choroby w ocenie lekarza, gdzie taka zmiana oznaczała zmianę o 2 pkt.</p> <p>Wynik wskaźnika mieścił się w zakresie od 0 do 9 pkt, a wynik <math>\geq 5</math> pkt oznaczał wystąpienie odpowiedzi na leczenie.</p>	Im wyższa wartość wskaźnika PsAJAI tym większa skuteczność zastosowanego leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku</p> <p>Wartość wyniku PsAJAI wynosząca <math>\geq 5</math> oznacza wystąpienie odpowiedzi na leczenie [ACCLAIM (Gladman 2010)].</p>
Skala PGJS <sup>69</sup>	OPAL Broaden (Strand 2019)	<p>W badaniu wynik w skali oceny stawów i skóry dokonanej przez chorego oceniano przed rozpoczęciem badania oraz w jego 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu.</p> <p>Na wynik w skali PGJS składały się poszczególne składowe dotyczące oceny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zapalenia stawów i łuszczycy;</li> </ul>	Im większe obniżenie wyniku w skali PGJS względem wartości początkowych tym większa	Zmiana wyniku w skali PGJS na skali VAS względem wartości początkowych wynosząca $\geq 10$ mm uznawana jest za MCID <sup>70</sup>

<sup>68</sup> wskaźnik aktywności łuszczycowego zapalenia stawów

<sup>69</sup> skala służąca do oceny stawów i skóry przez chorego

<sup>70</sup> najmniejsza zmiana istotna klinicznie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zapalenia stawów;</li> <li>⊕ łuszczycy.</li> </ul>	skuteczność leczenia.	[OPAL Broaden (Strand 2019)].
Remisja choroby	<i>Atteno 2010</i>	Remisję choroby zdefiniowano jako brak (według lekarza) obrzękniętych i tkliwych stawów.	Im większa częstość występowania remisji choroby tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  Celem leczenia ŁZS jest m.in. uzyskanie remisji choroby, dlatego też w opinii analityków, punkty końcowe związane z remisją choroby można uznać za istotne klinicznie.
	<i>BSRBR (Saad 2010)</i>	W publikacji <i>Saad 2010</i> w celu oceny remisji ŁZS wykorzystano definicję remisji choroby odnoszącą się do reumatoidalnego zapalenia stawów – tj. wartość wskaźnika DAS-28 <2,6 pkt.		
	<i>GISEA (Iannone 2014)</i>	<p>W badaniu <i>GISEA (Iannone 2014)</i> jako remisję choroby rozumiano spełnienie jednego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ osiągnięcie wartości wskaźnika DAS-28 ≤2,6 pkt ocenianą w 12. i 24. miesiącu badania;</li> <li>⊕ poprawę wartości wskaźnika DAS-28 o ≥1,2 pkt względem wartości otrzymanej na początku badania, co oznaczało osiągnięcie dobrej odpowiedzi klinicznej zgodnej z kryteriami EULAR.</li> </ul> <p>W badaniu oceniano też występowanie remisji choroby na podstawie wskaźnika LUNDEX/DAS-28. Wskaźnik LUNDEX obliczany jest jako odsetek chorych stosujących się do zaleceń pomnożony przez odsetek chorych spełniających kryterium odpowiedzi w danym punkcie czasowym [Kristensen 2006].</p>		
	<i>STEREO (Van den Bosch 2015)</i>	<p><u>Remisja objawów stawowych mogła być rozumiana jako:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik wskaźnika SDAI (uproszczony wskaźnik aktywności choroby) ≤3,3 pkt;</li> <li>• wg kryteriów Boolean dla RZS: osiągnięcie liczby tkliwych stawów ≤1 oraz liczby obrzękniętych stawów ≤1 oraz stężenia CRP ≤1 i aktywności choroby w ocenie chorego ≤1;</li> <li>• wynik w skali CDAI (wskaźnik klinicznej aktywności choroby) ≤2,8 pkt;</li> <li>• wartość wskaźnika DAS-28 ≤2,6 pkt;</li> <li>• osiągnięcie minimalnej aktywności choroby</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Remisję obejmującą objawy skórne zdefiniowano jako osiągnięcie w ogólnej ocenie aktywności łuszczycy w ocenie lekarza wyniku określanego jako „brak zmian” lub „prawie brak zmian”.</p> <p>Uzyskanie minimalnej aktywności choroby uznawano w przypadku osiągnięcia 5 z 6 wymienionych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ liczba tkliwych stawów ≤1;</li> <li>⊕ liczba obrzękniętych stawów ≤1;</li> <li>⊕ ogólna ocena aktywności łuszczycy w ocenie lekarza oznaczona jako „brak zmian”;</li> <li>⊕ nasilenie bólu w ocenie chorego ≤15;</li> <li>⊕ ogólna ocena aktywności choroby w ocenie chorego ≤20;</li> <li>⊕ wskaźnik HAQ-DI ≤0,5.</li> </ul> <p>W zależności statusu uzyskania remisji ocenianej w 12. i 20. tygodniu badania chorych podzielono na podgrupy ze względu na uzyskanie: remisji objawów stawowych i objawów skórnych, tylko objawów stawowych, tylko remisji objawów skórnych, braku remisji objawów stawowych i skórnych.</p>		
	Cantini 2008	<p>W badaniu oceniano remisję choroby, którą dla ŁZS zdefiniowano na podstawie kryteriów ACR dla reumatoidalnego zapalenia stawów, dodając kilka kryteriów charakterystycznych dla ŁZS. Kryteria te obejmowały konieczność spełnienia wszystkich z poniższych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zmęczenie i ból na skali VAS (1-100 mm) wynoszące &lt;10 mm;</li> <li>⊕ poranna sztywność stawów – wynik ≤15 minut;</li> <li>⊕ liczba tkliwych i obrzękniętych stawów wynosząca 0;</li> <li>⊕ ESR ≤20 mm/godz. u mężczyzn i ≤30 mm/godz. u kobiet;</li> <li>⊕ stężenie CRP ≤0,5 mg/dl (pomiar nefelometryczny);</li> <li>⊕ nieobecne zapalenie palców;</li> <li>⊕ nieobecne zapalenie przyczepów ścięgniętych/pochewek ścięgna (oceniane na podstawie wskaźnika Mander);</li> <li>⊕ nieobecny ból kręgosłupa o podłożu zapalnym;</li> <li>⊕ nieobecne objawy pozastawowe.</li> </ul>	<p>Im większy odsetek chorych z remisją choroby i im dłuższy czas trwania remisji choroby po zaprzestaniu leczenia LMPCh, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Funkcjonalna remisja choroby	<i>Behrens 2018</i>	W badaniu funkcjonalna remisja choroby została zdefiniowana jako osiągnięcie wyniku $\geq 83\%$ w kwestionariuszu FFbH (niemiecka skala oceniająca funkcjonowanie chorych). Kwestionariusz FFbH pozwala na oszacowanie pozostałego odsetka funkcjonowania chorego w skali od 0. (całkowita utrata zdolności funkcjonowania) do 100. (maksymalna zdolność funkcjonowania).	Im większy jest odsetek chorych z funkcjonalną remisją choroby, tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących MCID, jednak w związku z tym, że celem leczenia jest m.in. uzyskanie remisji choroby (także funkcjonalnej) dlatego też w opinii analityków, wskazany punkt końcowy można uznać za istotny klinicznie. Kwestionariusz FFbH jest ściśle związany z kwestionariuszem HAQ-DI.
Nawrót choroby	<i>Araujo 2013</i>	W badaniu oceniano nawrót choroby. Wszystkich chorych poinstruowano, aby w razie nasilenia się objawów choroby poinformowali oni telefonicznie lekarza prowadzącego. Objawy zostały następnie udokumentowane na podstawie wywiadu telefonicznego, a chorym zaplanowano wizytę w gabinecie lekarskim w przeciągu 7 dni. Jeśli lekarz stwierdził zaostrzenie choroby, leczenie natychmiast wznowiono. Udokumentowano dane dotyczące czasu trwania przerwy między odstawieniem leków a nawrotem objawów choroby. Udokumentowano obecność zapalenia stawów (definiowany jako co najmniej jeden obrzęknięty staw), zapalenia palców, zapalenia przyczepów ścięgniastych i bólu pleców o podłożu zapalnym. Aktywność łuszczycy skóry oceniono za pomocą skali PASI. W momencie nawrotu choroby oceniano także ból na skali VAS przez chorego oraz aktywność choroby na skali VAS przez chorego i lekarza.	Im mniejszy odsetek chorych z nawrotem choroby/utrąą korzyści klinicznej z leczenia i im dłuższy czas do wystąpienia nawrotu choroby/utrąą korzyści klinicznej z leczenia po zaprzestaniu leczenia LMPCh, tym skuteczniejsze leczenie.	Wytyczne EMA dot. badań dla łuszczycy wskazują, iż istotne punkty końcowe w ocenie skuteczności terapii stanowią zarówno czas trwania remisji choroby, jak również ocena nawrotu po zakończeniu leczenia [EMA 2004]. Biorąc pod uwagę podobieństwo łuszczycy do ŁZS, można spodziewać się, iż w przypadku oceny punktów końcowych w przebiegu ŁZS mogą one mieć analogiczne, istotne znaczenie dla oceny skuteczności terapii.
	<i>Chimenti 2013</i>	Nawrót choroby definiowano w badaniu jako obecność jednego z następujących kryteriów: * wskaźnik DAS28-ESR $> 2,6$ związany z podwyższeniem ESR i stężenia CRP lub; wynik na skali PASI wynoszący $\geq 50\%$ wyniku zaobserwowanego w chwili przerwania leczenia.		



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>CORRONA (Huynh 2017, Harrold 2018)</p>	<p>W badaniu oceniano nawrót choroby lub utratę korzyści klinicznej z leczenia.</p> <p>W publikacji <i>Huynh 2017</i> utratę korzyści klinicznej z leczenia stwierdzano w przypadku spełnienia następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wzrost CDAI do &gt;10 (ocena 28 stawów);</li> <li>⊕ pogorszenie objawów skórnych do &gt;20 w ogólnej ocenie przez lekarza (na skali VAS, od 0 do 100 mm);</li> <li>⊕ eskalacja terapii wyrażona jako wzrost dawek równocześnie stosowanych LMPCh lub prednizonu, albo rozpoczęcie terapii prednizonem, niebiologicznym LMPCh lub lekiem biologicznym.</li> </ul> <p>Dane kliniczne zbierano na początku badania (tj. w czasie przerwania terapii inhibitorami TNF) i podczas utraty korzyści klinicznych lub podczas poprzedniej wizyty w klinice.</p> <p>W publikacji <i>Harrold 2018</i> oceniano nawrót objawów choroby (ang. <i>rebound</i>) definiowany jako wzrost wyniku w skali CDAI powyżej 10, wznowienie uprzednio zakończonej terapii lekami z grupy inhibitorów TNF lub innym bLPMCh z uwzględnieniem lub bez uwzględnienia kryterium CDAI. Jak wskazali autorzy badania, w definicji uwzględniono wznowienie przerwanej terapii inhibitora TNF lub rozpoczęcie leczenia innym bLMPCh, ponieważ chorych oceniano pod kątem wskaźnika CDAI tylko co 6 miesięcy. Wszelkie zmiany leku występujące między 2 wizytami zgłaszano podczas następnej wizyty, w której lekarz określał rodzaj zmiany i datę jej wystąpienia. W związku z powyższym zaostrzenia, które wystąpiły między regularnymi wizytami, mogły być związane ze zmianą w stosowaniu leków, bez odpowiednio udokumentowanego pomiaru aktywności choroby.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wskaźnik HAQ-DI	<i>Genovese 2007</i>	<p>HAQ-DI jest to samodzielnie wypełniany przez chorego kwestionariusz, składający się z 20 pytań które odnoszą się do 8 domen: ubieranie się/ dbanie o siebie, wstawanie, jedzenie, poruszanie się, higiena, zdolność chwytania, sięganie i czynności codzienne.</p> <p>Chorzy oceniają swoją zdolność do wykonywania powyższych czynności w czasie ostatniego tygodnia w oparciu o następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ brak jakichkolwiek trudności (0 pkt);</li> <li>⊕ z pewnymi trudnościami (1 pkt);</li> <li>⊕ z trudnością (2 pkt);</li> <li>⊕ brak możliwości wykonania czynności (3 pkt).</li> </ul>	<p>Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego.</p> <p>Im niższy wynik kwestionariusza HAQ-DI tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI w populacji chorych na ŁZS wynosząca <math>\geq 0,35</math> pkt stanowi MCID [OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)].</p>
	<i>Atteno 2010</i>	<p>Punkty przyznane każdej z czynności są sumowane i obliczany jest całkowity wynik średni mieszczący się w zakresie od 0 do 3, przy czym 0 pkt oznacza brak niepełnosprawności a wynik 3 pkt oznacza upośledzenie wykonywania ocenianych czynności o ciężkim stopniu nasilenia, wysoki stopień braku samodzielności i niepełnosprawność [Bruce 2005].</p>		
	<i>BSRBR (Saad 2010a)</i>	<p>Funkcjonowanie fizyczne oceniano za pomocą określenia zmiany w wyniku kwestionariusza HAQ, przystosowanego do wykorzystania w Wielkiej Brytanii w 6., 12. i 18. miesiącu badania.</p> <p>Kwestionariusz ten został zwalidowany do stosowania w populacji chorych na ŁZS. Wykazano, że jest on odpowiednio czuły na poprawę w odniesieniu do choroby obwodowej po zastosowaniu terapii inhibitorem TNF w rozważanej grupie chorych.</p>		
	<i>GISEA (Iannone 2014)</i>	<p>Poprawę w zdolności funkcjonowania oceniano poprzez wystąpienie redukcji wyniku kwestionariusza HAQ (zmiana <math>\geq 0,5</math> względem wartości początkowej).</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>GISEA (Iannone 2016)</i>	W badaniu <i>GISEA (Iannone 2014)</i> oceny tej dokonano w 12. i 24. miesiącu badania. W badaniu <i>GISEA (Iannone 2016)</i> zmianę wartości wskaźnika HAQ oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy. Oceny dokonano w 6. i 12. miesiącu, następnie co roku (do zakończenia całego 4 letniego okresu obserwacji).		
	<i>Hellman 2019</i>	W celu oceny funkcjonowania fizycznego chorych poddano ocenie za pomocą kwestionariusza HAQ. Ocenę przeprowadzono na początku badania oraz po upływie 12. tygodni.		
	<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>	Funkcjonowanie fizyczne oraz jakość życia związaną z chorobą oceniono za pomocą kwestionariusza HAQ-DI, który zawierał 20 pytań odpowiednio przydzielonych do 8 kategorii. Całkowity wynik zawierał się w zakresie od 0 do 3 pkt i obliczany był ze średnich najgorszych wyników zanotowanych w każdej z 8 kategorii.		
	<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>	Wynik kwestionariusza HAQ-DI mieścił się w zakresie od 0 do 3 pkt.		
	<i>Teoli 2012</i>	W badaniu posłużono się kwestionariuszem HAQ odpowiednio zmodyfikowanym dla populacji chorych na ZZSK (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa), za pomocą którego oceny dokonano w m.in. 12. tygodniu badania.		
	<i>CORRONA (Harrold 2018)</i>	Jakość życia oceniano za pomocą zmodyfikowanego kwestionariusza HAQ (zakres wyników od 0 do 3 pkt).		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p><i>OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)</i></p>	<p>Zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości otrzymanej na początku badania, oznaczona w 3. miesiącu badania była pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu. Jego wartość odnosiła się do oceny funkcjonowania fizycznego i mieściła się w zakresie od 0 do 3 pkt, przy czym wyższy wynik świadczył o większym stopniu niepełnosprawności. Kwestionariusz zawierał 20 pytań odpowiednio przydzielonych do 8 kategorii, odnoszących się do czynności życiowych.</p> <p>Oceny wskaźnika HAQ-DI dokonano na początku badania, w jego 2. tygodniu oraz w 1., 2., 3., 4., 6., 9. i 12. miesiącu badania.</p> <p>Jako wartość prawidłową (normatywną) wskaźnika HAQ-DI przyjęto wynik wynoszący <math>\leq 0,25</math>.</p>		
<p><b>Kwestionariusz SF-36</b></p>	<p><i>Genovese 2007</i></p>	<p>Kwestionariusz SF-36 jest samodzielnie wypełniany przez chorego i stanowi narzędzie służące do oceny wpływu choroby na całkowitą jakość życia chorego. Składa się z 36 pytań w 8 domenach: funkcjonowanie fizyczne, ból, zdrowie ogólne i psychiczne, witalność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie fizyczne i emocjonalne.</p> <p>W analizach wykorzystywany jest wynik znormalizowany (kalibracja - 50 wynik średni, 10 odchylenie standardowe).</p> <p>Wyższy wynik oznacza wyższy poziom funkcjonalności. Domena funkcjonowanie fizyczne ocenia ograniczenia chorego w wykonywaniu czynności fizycznych związane z problemami zdrowotnymi.</p> <p>Podskala oceny fizycznej kwestionariusza SF-36 (PCS) jest sumą 4 domen: funkcjonowanie fizyczne, zdrowie ogólne, dolegliwości bólowe i ograniczenia fizyczne.</p> <p>W ramach podskali MCS (podskala oceny psychicznej kwestionariusza SF-36) ocenia się: wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne, funkcjonowanie społeczne – ograniczenia z powodu problemów emocjonalnych lub ze zdrowiem fizycznym, zdrowie psychiczne i witalność [Turska 2009].</p>	<p>Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik, tym mniejsze upośledzenie funkcjonowania fizycznego chorego i tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>W ramach poszczególnych domen zmianę wyniku o <math>\geq 5</math> punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [Braun 2007, OPAL Broaden (Strand 2019)].</p> <p>Najmniejsza istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SF-36 w podskali PCS i MSC wynosi <math>\geq 2,5</math> punktu [Strand 2018, Maksymowych 2011].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p><i>BSRBR (Saad 2010a)</i></p> <p><i>OPAL Broaden (Strand 2019, Mease 2017)</i></p>	<p>W kwestionariuszu SF-36 wyróżniono 2 podskale: oceniającą stan fizyczny i oceniającą stan psychiczny chorego oraz wyróżniono 8 domen: funkcjonowanie fizyczne, ból, zdrowie ogólne i psychiczne, witalność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie fizyczne i emocjonalne (wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia związaną z chorobą).</p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu <i>Saad 2010a</i> była zmiana w wyniku kwestionariusza SF-36, której to określenia dokonano w 6. miesiącu badania. Drugorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były zmiana w wyniku kwestionariusza SF-36 zaobserwowana w 12. miesiącu badania względem wartości otrzymanej na początku badania oraz zmiana w wyniku kwestionariusza SF-36 zaobserwowana w 18. miesiącu badania względem wartości otrzymanej na początku badania, a także zmiana zaobserwowana w każdej z 8 poszczególnych domen kwestionariusza w każdym punkcie czasowym.</p> <p>W publikacji <i>Strand 2019</i> wskazano, iż prawidłowy (normatywny) wynik kwestionariusza SF-36 dla podskal oceniających stan fizyczny i psychiczny oraz poszczególnych domen wynosi <math>\geq 50</math>.</p> <p>W badaniu <i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i> oceny wyniku kwestionariusza SF-36 dokonano na początku badania oraz w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu badania.</p>		
Wskaźnik SF-6D <sup>71</sup>	<i>BSRBR (Saad 2010a)</i>	Wskaźnik SF-6D wyprowadzony został z kwestionariusza SF-36. Zawiera on 11 pytań zawartych w kwestionariuszu SF-36, które przydzielone są do jednej z 6 domen: funkcjonowania fizycznego, ograniczenia w pełnieniu roli, funkcjonowania społecznego, bólu, zdrowia psychicznego oraz witalności. Każda z wymienionych 6 domen posiada od 4 do 6 możliwych poziomów. Stan zdrowia według wskaźnika SF-6D był	Im wyższa wartość otrzymanego wyniku, tym lepszy stan chorego i większa	Zmiana wyniku wskaźnika SF-6D o 0,03 pkt jest uznawana za MCID w populacji chorych na RZS [Strand 2012].

<sup>71</sup> sześciowymiarowa klasyfikacja stanu zdrowia w skróconym kwestionariuszu oceny stanu zdrowia

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>definiowany poprzez wybranie jednego poziomu z każdej domeny (w ten sposób 18 000 różnych stanów zdrowia mogło zostać zdefiniowanych). Poziom 1 był równoznaczny z brakiem utraty zdrowia lub zdolności funkcjonowania w danej domenie (wynik 111 111 wskazywał na doskonały stan zdrowia ocenianej osoby). Najgorszy możliwy do uzyskania wynik wskaźnika SF-6D wynosił 645 655. Bieżący stan zdrowia chorego był kolejno oceniany na podstawie najlepszego i najgorszego możliwego stanu zdrowia w skali od 0 do 1 (w oparciu o populację Wielkiej Brytanii), gdzie 0 oznaczało zgon, a 1 doskonałe zdrowie.</p>	<p>skuteczność leczenia.</p>	
<p>Kwestionariusz EQ-5D<sup>72</sup></p>	<p>OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)</p>	<p>Kwestionariusz EQ-5D składa się z 5 domen oceniających mobilność, samoopiekę, codzienne aktywności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresję. Wynik w każdej z domen mieści się w zakresie od 0 do 3 pkt, przy czym wyższy wynik wskazuje na większy stopień niepełnosprawności.</p> <p>W badaniu <i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i> oceny wyniku kwestionariusza EQ-5D dokonano na początku badania oraz w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu badania.</p> <p>W badaniu <i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i> oprócz oceny wyniku kwestionariusza EQ-5D dokonano także oceny wyniku kwestionariusza EQ-VAS (europejski kwestionariusz oceny jakości życia (ocena przy pomocy wizualnej skali analogowej), którego wartość określona była za pomocą skali VAS w zakresie od 0 mm do 100 mm, gdzie 0 oznaczało najgorszy możliwy stan zdrowia a 100 najlepszy możliwy stan zdrowia [EuroQol Group 1990]. Wynik kwestionariusza EQ-5D był oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy.</p>	<p>Im wyższa wartość wyniku kwestionariusza EQ-5D tym niższa jakość życia związana ze stanem zdrowia.</p> <p>Im wyższa wartość wyniku kwestionariusza EQ-VAS tym lepsza jakość życia i większa skuteczność leczenia.</p>	<p>MCID dla kwestionariusza EQ-5D wynosi <math>\geq 0,05</math> pkt, natomiast dla kwestionariusza EQ-VAS <math>\geq 10</math> pkt [Coates 2018].</p>

<sup>72</sup> europejski kwestionariusz oceny jakości życia składający się z 5.-ciu domen

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Kwestionariusz ASQoL <sup>73</sup>	OPAL Broaden (Strand 2019)	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL) ocenia motywację, aktywność codzienną, brak zależności od nastroju oraz interakcje społeczne. Wynik kwestionariusza mieści się w zakresie od 0 do 18 pkt, przy czym wyższy wynik oznacza niższą jakość życia związaną z chorobą.</p> <p>Kwestionariusz ASQoL nie został zwalidowany w osiowym ŁZS i jego zastosowanie do oceny obwodowego ŁZS może nie być całkowicie poprawne.</p> <p>Wynik kwestionariusza ASQoL uzyskany w 3. miesiącu trwania badania był drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu.</p>	Im wyższa wartość wyniku kwestionariusza ASQoL tym niższa jakość życia związana ze stanem zdrowia.	Obniżenie wyniku kwestionariusza ASQoL o $\geq 1,8$ pkt względem wartości początkowych uznano za MCID [OPAL Broaden (Strand 2019)].
Kwestionariusz DLQI	Genovese 2007	<p>Kwestionariusz DLQI jest zwalidowanym, dermatologicznym, 10 - punktowym kwestionariuszem wypełnianym przez chorego, który ocenia jakość życia związaną ze stanem zdrowia w kilku kategoriach: objawy i uczucia, codzienne czynności, wypoczynek, praca i szkoła, relacje osobiste i leczenie.</p>	Im niższy wynik tym lepsza jakość życia i tym większa skuteczność leczenia	Szacowana najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku dla DLQI wynosi od 3 do 5 pkt. Najnowsze dane wskazują, aby wartość ta dla chorób zapalnych skóry wynosiła 4 [Leonardi 2017].
	STEREO (Van den Bosch 2010)	<p>Obniżenie jakości życia w łuszczycowym zapaleniu stawów oceniane jest najczęściej za pomocą kwestionariusza DLQI. Kwestionariusz przeznaczony jest dla chorych powyżej 16 r.ż. Pytania zawarte w kwestionariuszu dotyczą problemów występujących w ciągu ostatniego tygodnia. Oceniany jest wpływ objawów skórnych na funkcjonowanie chorego i jego decyzje warunkowane nasileniem dolegliwości.</p> <p>Odpowiedź na każde pytanie, w zależności od stopnia dolegliwości, oceniana jest w skali od 0 do 3 punktów. Wynik końcowy stanowi sumę wszystkich punktów i wynosi 0-30 punktów. Wynik w zakresie 0-1 pkt, oznacza normalną jakość życia, od 2 do 5 pkt, oznacza nieznacznie obniżoną jakość życia, od 6 do 10, oznacza umiarkowanie obniżoną jakość życia, wynik w zakresie od 11 do 20 punktów oznacza mocno</p>		

<sup>73</sup> kwestionariusz oceny jakości życia w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>obniżoną jakość życia a od 21 do 30 pkt oznacza bardzo mocno obniżoną jakość życia [Krajewska-Włodarczyk 2012].</p> <p>W badaniu <i>STEREO</i> oceniano wskaźnik DLQI jedynie u chorych ze wskaźnikiem DLQI wynoszącym powyżej 0. w chwili rozpoczęcia badania.</p>		
Wskaźnik DAS-28	<i>BSRBR (Saad 2010)</i>	<p>Na wynik wskaźnika DAS-28 składało się dokonanie przez badaczy oceny następujących parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ liczby tkliwych i obrzękniętych stawów (28 stawów);</li> <li>⊕ ESR/ stężenia CRP;</li> <li>⊕ ogólnej ocena aktywności choroby ocenionej przez chorego [Prevo 1995].</li> </ul> <p>W badaniu <i>Saad 2010</i> oceny wartości wskaźnika DAS-28 dokonywano co 6 miesięcy.</p>	Obniżenie wartości wskaźnika DAS-28 świadczy o mniejszej aktywności choroby, a tym samym o lepszej skuteczności leczenia.	Dla populacji chorych na RZS, MCID dla wskaźnika DAS-28-CRP oraz DAS-28-ESR wynoszą odpowiednio -1,02 i -1,17 [Ward 2015]. Nie odnaleziono danych dotyczących MCID dla populacji chorych na ŁZS.
	<i>BSRBR (Saad 2010a)</i>			
	<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>	<p>W badaniu oceny wskaźnika DAS-28 dokonano na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ liczby tkliwych i obrzękniętych stawów (28 stawów);</li> <li>⊕ ESR [mm/h];</li> <li>⊕ ogólnej ocena aktywności choroby ocenionej przez chorego.</li> </ul>		
	<i>Teoli 2012</i>	Pomiaru aktywności choroby dokonano poprzez ocenę wskaźnika DAS-28-ESR przed rozpoczęciem badania oraz w 4., 12. i 24. tygodniu trwania badania.		
	<i>Chimenti 2013</i>	W badaniu oceniano zmianę w aktywności choroby na podstawie wskaźnika DAS28-ESR w czasie wystąpienia nawrotu choroby względem wyniku uzyskanego po zaprzestaniu leczenia ETA.		
	<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	<p>W badaniu wartość wskaźnika DAS-28-hsCRP określana w 28 stawach oceniana była jako drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Oceny dokonano na początku badania oraz w 2 tygodniu, a także w 1., 2., 3., 4., 6., 9. i 12. miesiącu badania.</p>		
	<i>OPAL Broaden (Helliwell 2018)</i>	Na wynik wskaźnika DAS-28 składała się ocena następujących parametrów:		



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ liczby tkliwych i obrzękniętych stawów (28 stawów);</li> <li>⊕ stężenia CRP.</li> </ul> <p>Wartość wskaźnika zawierała się w zakresie od 0 do 9,4, przy czym wyższy wynik wskazywał na większe nasilenie objawów choroby.</p>		
Wskaźnik DAPSA <sup>74</sup>	Hellman 2019	<p>Wskaźnik oceny aktywności łuszczycowego zapalenia stawów (DAPSA) składał się z następujących elementów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ liczby tkliwych stawów (68 stawów);</li> <li>⊕ liczby obrzękniętych stawów (66 stawów);</li> <li>⊕ ogólnej oceny aktywności choroby w ocenie chorego (mierzonej na skali VAS);</li> <li>⊕ nasilenia bólu w ocenie chorego (mierzonego na skali VAS);</li> <li>⊕ stężenia CRP [Schoels 2015].</li> </ul> <p>Im większa wartość wyniku wskaźnika DAPSA tym większa aktywność choroby.</p>	Wyższa wartość wskaźnika DAPSA wskazuje na większą aktywność choroby i mniejszą skuteczność leczenia.	MCID dla wskaźnika DAPSA wynosi -16,7 [Coates 2018a].
	OPAL Broaden (Helliwell 2018)			
Wskaźnik PASDAS <sup>75</sup>	OPAL Broaden (Helliwell 2018)	<p>Wskaźnik umożliwiający ocenę aktywności łuszczycowego zapalenia stawów (PASDAS) składał się z następujących elementów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ogólnej oceny stawów i skóry dokonanej przez chorego i mierzonej na skali VAS;</li> <li>⊕ ogólnej oceny aktywności choroby w ocenie lekarza (mierzonej na skali VAS);</li> <li>⊕ liczby tkliwych stawów (68 stawów);</li> <li>⊕ liczby obrzękniętych stawów (66 stawów);</li> <li>⊕ oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych (wskaźnik LEI – wskaźnik zapalenia przyczepów ścięgnistych);</li> <li>⊕ liczby bolesnych palców dotkniętych zapaleniem;</li> <li>⊕ wyniku podskali oceniającej stan fizyczny kwestionariusza SF-36;</li> </ul>	Wyższa wartość wskaźnika PASDAS wskazuje na większą aktywność choroby i mniejszą skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących MCID dla wskaźnika PASDAS.</p> <p>Wskaźnik PASDAS umożliwia ocenę aktywności choroby w istotnych domenach klinicznych opierając się na rzeczywistych danych dotyczących stanu chorego [Helliwell 2017].</p> <p>W związku z powyższym, w opinii analityków rozważany</p>

<sup>74</sup> wskaźnik oceny aktywności łuszczycowego zapalenia stawów

<sup>75</sup> wskaźnik umożliwiający ocenę aktywności łuszczycowego zapalenia stawów

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>stężenia CRP.</li> </ul> <p>Wartość wskaźnika mieściła się w zakresie od 0 do 10, przy czym wyższy wynik wskazywał na większą aktywność choroby.</p> <p>W przypadku gdy wartość wskaźnika PASDAS wynosiła <math>\leq 3,2</math>, definiowano jako niską aktywność choroby, natomiast gdy wartość ta wynosiła <math>\leq 1,9</math> oznaczało to bardzo niską aktywność choroby.</p> <p>Odpowiedź na leczenie według wskaźnika PASDAS definiowano jako odsetek chorych, który osiągnął wartość wskaźnika PASDAS <math>\leq 3,2</math> przy jednoczesnym obniżeniu wartości wskaźnika o <math>\geq 1,6</math> względem wartości otrzymanej na początku badania, w odpowiednim punkcie czasowym.</p>		punkt końcowy można uznać za istotny klinicznie.
Wskaźnik CPDAI <sup>76</sup>	OPAL Broaden (Helliwell 2018)	<p>Złożony wskaźnik oceny aktywności łuszczycowego zapalenia stawów (CPDAI) zawierał następujące elementy oceny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obwodowe zapalenie stawów (liczba tkliwych i obrzmiałych stawów oraz wynik kwestionariusza HAQ-DI);</li> <li>choroba skóry (wynik w skali PASI oraz wartość wskaźnika DLQI);</li> <li>zapalenie przyczepów ścięgniętych (wskaźnik LEI oraz wynik kwestionariusza HAQ-DI);</li> <li>zapalenie palców (liczba palców dotkniętych zapaleniem oraz wynik kwestionariusza HAQ-DI);</li> <li>choroba kręgosłupa (wartość wskaźnika BASDAI (wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath) i wynik kwestionariusza ASQoL).</li> </ul> <p>Wynik wskaźnika CPDAI zawierał się w zakresie od 0 do 15, przy czym wyższa wartość oznaczała większą aktywność choroby.</p>	Im wyższa wartość wskaźnika CPDAI tym większa aktywność choroby i mniejsza skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących MCID dla wskaźnika CPDAI.</p> <p>Na wynik wskaźnika CPDAI składają się parametry istotne klinicznie stosowane w badaniach klinicznych u chorych na ŁZS [Mease 2011].</p> <p>W związku z powyższym argumentem, w opinii analityków można uznać istotność kliniczną rozważanego punktu końcowego.</p>
	Atteno 2010	Minimalną aktywności choroby definiowano jako brak (według lekarza) obrzękniętych stawów oraz nie więcej niż 2 tkliwe stawy związane z	Im większa częstość	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej

<sup>76</sup> złożony wskaźnik oceny aktywności łuszczycowego zapalenia stawów

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Minimalna aktywność choroby		wynikiem według kwestionariusza HAQ wynoszącym < 0,5 pkt w 12 miesiącu obserwacji.	występowania minimalnej aktywności choroby tym większa skuteczność leczenia.	istotnej klinicznie zmiany wyniku. Celem leczenia ŁZS jest m.in. uzyskanie minimalnej aktywności choroby, dlatego też w opinii analityków, punkty końcowe związane z remisją choroby można uznać za istotne klinicznie.
	<i>Hellman 2019</i>	<p>Osiągnięcie minimalnej aktywności choroby uznawano, kiedy chory spełnił 5 z 7 poniżej zamieszczonych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ liczba tkliwych stawów ≤1;</li> <li>⊕ liczba obrzmiałych stawów ≤1;</li> <li>⊕ wynik w skali PASI ≤1 lub wartość BSA ≤3;</li> <li>⊕ nasilenie bólu w ocenie chorego mierzone na skali VAS ≤15;</li> <li>⊕ ogólna ocena aktywności choroby w ocenie chorego mierzona na skali VAS ≤20;</li> <li>⊕ wskaźnik HAQ ≤0,5;</li> <li>⊕ liczba bolesnych przyczepów ścięgnistych ≤1 [Coates 2009].</li> </ul>		
	<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	<p>W badaniu <i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i> odsetek chorych, którzy osiągnęli minimalną aktywność choroby był oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy. Jego wartość oznaczano w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu badania.</p>		
	<i>Behrens 2018</i>	<p>W badaniu korzystano z definicji minimalnej aktywności choroby podanej w publikacji <i>Coates 2009</i>, przy czym wprowadzono do niej poniższe modyfikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ liczba tkliwych stawów oceniona została na podstawie badania 78 stawów;</li> <li>⊕ liczba obrzękniętych stawów oceniona została na podstawie badania 76 stawów;</li> <li>⊕ w związku z tym, że w badaniu nie określano wyniku w skali PASI, ocena stanu skóry odbyła się wyłącznie w oparciu o wynik wskaźnika BSA;</li> <li>⊕ nasilenie bólu w ocenie chorego mierzono na skali, której zakres wynosił od 0 (brak bólu) do 10 (ból o ciężkim nasileniu), przy czym punkt odcięcia ustalono dla wartości ≤1;</li> <li>⊕ ogólną ocenę aktywności choroby w ocenie chorego mierzono na skali, której zakres wynosił od 0 (brak bólu) do 10 (ból o ciężkim nasileniu), przy czym punkt odcięcia ustalono dla wartości ≤2;</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wskaźnik HAQ zastąpiono kwestionariuszem FFbH, który wskazywał wartość pozostałego odsetka funkcjonalności chorego (w zakresie od 0 – całkowity brak funkcjonalności do 100 – maksymalna funkcjonalność) w którym to osiągnięcie wysokiego wyniku (w przeciwieństwie do wskaźnika HAQ) było pożądane. Wartość kwestionariusza FFbH odpowiadająca przyjętemu punktowi odciążenia dla wskaźnika HAQ (wartość <math>\leq 0,5</math>) wynosiła <math>\geq 83\%</math>;</li> <li>⊕ w związku z tym, że w badaniu nie oceniano liczby bolesnych przyczepów ścięgniastych, kryterium to zastąpiono innym, które wymagało potwierdzenia przez lekarza braku obecności zapalenia przyczepów ścięgniastych.</li> </ul> <p>W badaniu analizowano stabilność odpowiedzi poprzez ocenę odsetka chorych, u których w kolejnych obserwacjach utrzymała się minimalna aktywność choroby osiągnięta po 6 mies. leczenia.</p>		
Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego	Genovese 2007	W badaniu <i>Genovese 2007</i> chorzy poddawali ocenie aktywność choroby w czasie ostatnich 24 godzin.	Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.	Aktywność choroby oceniana przez chorego jest miarodajnym punktem końcowym, o istotnym znaczeniu dla chorego. Za MCID dla ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego uznano obniżenie wyniku o $\geq 10$ mm względem wartości początkowej [OPAL Broaden (Strand 2019)].
	Hellman 2019	Ogólna ocena aktywności choroby według chorego była mierzona na podstawie skali VAS - 100 mm, przy czym 0 mm oznacza najniższą a 100 mm najwyższą aktywność choroby. W badaniu <i>Hellman 2019</i> , oceny ogólnej aktywności choroby przez chorego dokonano na początku badania oraz w 2., 6. i 12. tygodniu okresu obserwacji.		
	OPAL Broaden (Strand 2019)	W badaniu <i>OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)</i> , oceny parametru dokonano na początku badania oraz w 2. tygodniu, a także w 1., 2., 3., 4., 6., 9. i 12. miesiącu jego trwania. Parametr ten stanowił w badaniu oceniany drugorzędowy punkt końcowy.		
	STEREO (Van den Bosch 2010)	Ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego w badaniu <i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i> dokonano na skali VAS w 12. tygodniu trwania badania.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>CORRONA (Harrold 2018)</i>	Oceny aktywności choroby dokonano na podstawie na podstawie ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego i lekarza oraz na podstawie zmiany wyniku w skalach CDAI. Dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące oceny zmiany nasilenia objawów bólowych w ocenie chorych.		
	<i>Behrens 2018</i>	W badaniu w celu określenia ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego posłużono się 11 punktową skalą, której zakres wynosił od 0 (brak aktywności choroby) do 10 pkt (aktywność choroby o ciężkim nasileniu).		
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza	<i>Genovese 2007</i>	Ogólna ocena aktywności choroby według lekarza była mierzona na podstawie skali VAS - 100 mm, przy czym 0 mm oznacza najniższą a 100 mm najwyższą aktywność choroby.	Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Aktywność choroby oceniana przez badacza jest miarodajnym punktem końcowym, o istotnym znaczeniu dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
	<i>Hellman 2019</i>	W badaniu <i>Hellman 2019</i> parametr oceniano na początku badania oraz w 12. tygodniu okresu obserwacji lub w momencie wcześniejszego zakończenia badania.		
	<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	W badaniu <i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i> , oceny parametru dokonano na początku badania oraz w 12. tygodniu, a także w 3. miesiącu jego trwania.		
	<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>	Ogólna ocena aktywności choroby według lekarza była mierzona na podstawie skali VAS - 100 mm, przy czym 0 mm oznacza najniższą a 100 mm najwyższą aktywność choroby.		
Nasilenie bólu w ocenie chorego	<i>Genovese 2007</i>	W czasie oceny proszono chorego o umieszczenie pionowej linii na skali VAS (100 mm), przy czym granica po lewej stronie skali (0) oznaczała brak bólu a granica umieszczona po prawej stronie (100) oznacza ból o najwyższym, wyobrażalnym stopniu nasilenia. Odległość między granicą po lewej stronie a linią umieszczoną przez chorego podawano w milimetrach [Felson 1995].	Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.	Za klinicznie istotną uważa się zmianę o $\geq 10$ punktów [Dworkin 2008, OPAL Broaden (Strand 2019)]. Osiągnięcie wartości nasilenia bólu w ocenie chorego $\leq 1$ wraz z osiągnięciem liczby
	<i>Hellman 2019</i>			
	<i>Teoli 2012</i>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)</i>	W badaniu <i>Genovese 2007</i> chorzy oceniali nasilenie bólu w czasie ostatniego tygodnia. W badaniu <i>Hellman 2019</i> nasilenie bólu oceniano na początku badania oraz w 2., 6. i 12. tygodniu okresu obserwacji. W badaniu <i>Teoli 2012</i> nasilenie bólu oceniano na początku badania oraz w 4., 12. i 24. tygodniu badania.		tkliwych stawów $\leq 1$ oraz uzyskaniem funkcjonalnej remisji choroby jest mocno skorelowane z osiągnięciem minimalnej aktywności choroby [Behrens 2018].
	<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>	W badaniu <i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i> wartość parametru oceniano na początku badania oraz w 2. tygodniu, a także w 1., 2., 3., 4., 6., 9. i 12. miesiącu jego trwania. W badaniu <i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i> nasilenie bólu w ocenie chorego oceniano w 12. tygodniu trwania badania.		
	<i>Behrens 2018</i>	W badaniu w celu określenia nasilenia bólu w ocenie chorego posłużono się 11 punktową skalą, której zakres wynosił od 0 (brak bólu) do 10 (ból o ciężkim nasileniu). Punkt odciążenia ustalono dla wartości $\leq 1$ .		
Zapalenie palców	<i>Genovese 2007</i>	Zapalenie palców charakteryzuje obrzęk całego palca dłoni lub stopy. Ocenie poddawano każdy palec dłoni i stóp, przy czym wynik 0 oznaczał brak stanu zapalnego a wynik 3 zapalenie o nasileniu ciężkim. Wynik jest sumą poszczególnych ocen dla każdego z palców, mieści się w zakresie od 0 do 60 pkt i oznacza liczbę palców z obecnym stanem zapalnym.	Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Stan zapalny palców ma wpływ na zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe związane ze stanem zapalnym palców można uznać za istotne klinicznie.
	<i>Hellman 2019</i>	W badaniu oceniano ostre i przewlekłe zapalenie palców dłoni, a także ostre i przewlekłe zapalenie palców stopy. Określenia częstości występowania parametru dokonano na początku oraz w 12. tygodniu badania.		
	<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>	Obecność zapalenia palców dłoni lub stopy oceniano w całkowitym zakresie od 0 do 60 pkt, przy czym każdy z palców dostawał ocenę od 0 (brak zapalenia) do 3 pkt (zapalenie o ciężkim nasileniu). W badaniu odsetek chorych, u których stwierdzono zapalenie palców obecne w co najmniej 4 palcach dłoni lub stopy oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	<p>Poprawę wyniku w skali oceny zapalenia palców (DSS) oceniano wśród chorych biorących udział w badaniu. Obecność zapalenia palców stwierdzano, gdy wynik w skali DSS <math>\geq 0</math> pkt.</p> <p>Całkowity wynik skali DSS mieścił się w zakresie od 0 do 60 pkt, przy czym wyższy wynik wskazywał na większe nasilenie choroby. Każdy z 20 palców oceniany był w zakresie od 0 do 3 pkt. Brak zapalenia definiowano jako brak zapalenia w każdym z 20 palców.</p> <p>W badaniu obecność zapalenia palców oceniano na początku badania oraz w 1., 3., 6. 9. i 12. miesiącu jego trwania.</p>		
Zapalenie przyczepów ścięgniastych	<i>Genovese 2007</i>	W badaniu oceniano zapalenie przyczepów ścięgniastych (bliższego ścięgna Achillesa i powięzi podeszwy). Przyznawano 0 lub 1 punkt odpowiednio dla braku lub obecności zapalenia przyczepu ścięgniastego. Wynik był sumą poszczególnych ocen dla każdego ścięgna i mieścił się w zakresie od 0 do 4 pkt.	Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Stan zapalny przyczepów ścięgniastych odgrywa ważną rolę w leczeniu ŁZS. Leczenie chorób reumatycznych jest niezbędne dla złagodzenia symptomów, zapobiegania nieodwracalnym uszkodzeniom strukturalnym i maksymalizacji oceny jakości życia. Punkty końcowe związane ze stanem zapalnym przyczepów ścięgniastych można uznać za istotne klinicznie.</p>
	<i>Hellman 2019</i>	W badaniu zapalenie przyczepów ścięgniastych oceniano za pomocą wskaźnika Leeds. W celu uzyskania wyniku konieczne było przeprowadzenie oceny 6 miejsc: ścięgna Achillesa w lewej i prawej kończynie, przysiódkowego kłykcia kości udowej w lewej i prawej kończynie, a także bocznej nasady kości ramiennej w lewej i prawej kończynie [Healy 2008].		
	<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>	<p>Odsetek chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (dokładnie przyczepów ścięgniastych w ścięgnie Achillesa oraz przyczepów ścięgniastych powięzi podeszwy) był oceniany w badaniu jako drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Obecność zapalenia przyczepów ścięgniastych w ścięgnie Achillesa oraz powięzi podeszwy była oceniana w zakresie od 0 do 4 pkt, przy ocenie 0 pkt oznaczającej brak zapalenia lub 1 pkt oznaczającej obecność zapalenia.</p>		
	<i>Behrens 2018</i>	W badaniu oceniano ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych. Ocena ta przeprowadzana była przez lekarza.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	<p>W badaniu określano wskaźnik oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych (LEI). Obecność lub brak tkliwości poddano ocenie w 6 określonych miejscach. Wartość wyniku mieściła się w zakresie od 0 do 6 pkt, przy czym wyższa wartość wyniku wskazywała na większą ilość miejsc zmienionych chorobowo. Obecność zapalenia przyczepów ścięgniętych uznawano w przypadku osiągnięcia wyniku &gt;0 pkt dla wskaźnika LEI. Aby wskazać brak zapalenia przyczepów ścięgniętych, konieczne było potwierdzenie braku oznak zapalenia we wszystkich 6 badanych miejscach. Oceny dokonano na początku badania oraz w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu badania.</p> <p>W badaniu oceniano także obecność zapalenia przyczepów ścięgniętych według kryteriów SPARCC (Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii), Wartość wyniku mieściła się w zakresie od 0 do 16 pkt. Im wyższy uzyskany przez chorego wynik, tym większa ilość miejsc zmienionych chorobą. Oceny parametru dokonano na początku badania oraz w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu badania.</p>		
Liczba obrzękniętych stawów oraz liczba tkliwych stawów	<i>Genovese 2007</i>	Ocenie poddawano liczbę tkliwych stawów (78 stawów) i liczbę obrzękniętych stawów (76 stawów). Oceniano stawy, które były rutynowo badane pod kątem czynnika reumatoidalnego oraz pierwsze stawy paliczkowe śródreżcza (2), staw dystalnego odcinka paliczki u nóg (8), stawy biodrowe wyłączone z oceny.	Im mniejsza liczba obrzękniętych i tkliwych stawów tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  Liczba obrzękniętych i tkliwych stawów wpływa na zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe związane z liczbą tkliwych i obrzękniętych stawów można uznać za istotne klinicznie.
	<i>Atteno 2010</i>	Ocenie poddawano liczbę tkliwych stawów (68 stawów) i liczbę obrzękniętych stawów (66 stawów). W badaniu <i>Hellman 2019</i> oceny dokonano na początku badania oraz w 12. tygodniu okresu obserwacji lub w momencie zakończenia badania.		
	<i>Hellman 2019</i>			
	<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>			
	<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>	Ocenę liczby tkliwych i obrzękniętych stawów przeprowadzono odpowiednio w 78 i 76 stawach.		



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Behrens 2018</i>			
Wynik w skali PASI	<i>Atteno 2010</i>	Skala PASI jest wskaźnikiem uwzględniającym rozległość i nasilenie zmian skórnych. Określa rumień, grubość wykwitów i nawarstwienie łuski w skali od 0 (brak zmian) do 4 pkt (bardzo mocno nasilone zmiany) oraz zajęta powierzchnię w czterech lokalizacjach - głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne w zakresach od 0 (< 10%) do 6 (90 - 100%). Maksymalny wynik na skali PASI wynosi 72 punkty. Im wyższy wynik, tym nasilenie łuszczycy jest większe [Bożek 2016].	Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.	Redukcja wskaźnika PASI o 75% stanowi uznany przez FDA punkt odniesienia w badaniach klinicznych prowadzonych w łuszczycy. PASI75 definiowane jest jako uzyskanie co najmniej 75-procentowej poprawy PASI względem wyniku początkowego [CADTH 2018]. Wynik w skali PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie [CADTH 2018].
	<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>	W badaniu oceniano osiągnięcie co najmniej 50% i 75% poprawy w wyniku w skali PASI względem wartości otrzymanych na początku badania – były to odpowiednio odpowiedź PASI50 i odpowiedź PASI75. Odpowiedź PASI oceniana była wyłącznie wśród chorych, których wynik w skali BSA na początku badania wynosił $\geq 3\%$ . Uzyskanie odpowiedzi w skali PASI50 i PASI75 w 12. tygodniu trwania badania było oceniane jako drugorzędowy punkt końcowy.		
	<i>Hellman 2019</i>	W badaniu oceniano wyniki: PASI100, PASI90 oraz PASI75 (odpowiednio osiągnięcie 100% poprawy wyniku względem wartości otrzymanych na początku badania, co najmniej 90% oraz 75% poprawy wyniku względem wartości otrzymanych na początku badania). Oceny dokonano na początku badania, w 12. tygodniu okresu obserwacji lub w momencie zakończenia badania.		
	<i>Teoli 2012</i>	Oceny zmian łuszczycowych m.in. w 12. tygodniu badania dokonano poprzez wykorzystanie skali PASI.		
	<i>Chimenti 2013</i>	W badaniu oceniano zmianę wyniku w skali PASI w czasie wystąpienia nawrotu choroby względem wyniku uzyskanego po zaprzestaniu leczenia ETA.		
	<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	W badaniu dokonano oceny wyniku w skali PASI. Wynik całkowity na skali PASI zawiera się w zakresie od 0 do 72 pkt, przy czym wyższy wynik wskazywał na większe nasilenie choroby. Uzyskanie wyniku wiązało się z oceną rozległości zmian skórnych w 4 lokalizacjach na		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>ciele, z których każda podlegała ocenie w zakresie od 0 do 6 pkt (wyższy wynik wskazywał na zajęcie chorobą większego fragmentu danej lokalizacji) oraz nasilenia zmian skórnych w tych samych lokalizacjach, z których każda podlegała ocenie w zakresie od 0 do 12.</p> <p>Wynik w skali PASI oceniano na początku badania oraz w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu jego trwania.</p> <p>Wynik w skali PASI określano w populacji chorych, którzy na początku badania osiągnęli wynik BSA <math>\geq 3\%</math> oraz wynik w skali PASI <math>&gt; 0</math> pkt.</p> <p>Ocenie poddano także częstość występowania odpowiedzi PASI75 (tzn. poprawy wyniku na skali PASI o co najmniej 75% względem wartości początkowych) w 12. tygodniu badania. Uzyskanie odpowiedzi PASI75 stanowiło drugorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu.</p>		
Ocena zmian łuszczycowych	Genovese 2007	<p>Ocenę zmian docelowych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: rumień (zaczernienie), stwardnienie (grubość płytki) i złuszczenie, które oceniano od 0 (brak) do 5 pkt (najcięższy stopień nasilenia). Całkowity wynik mieścił się w zakresie od 0-15 [Bożek 2017]. Ocenę przeprowadzono tylko u chorych ze zmianą o średnicy <math>\geq 2</math> cm oraz wynikiem oceny dla zmian charakterystycznych dla łuszczycy plackowatej <math>\geq 6</math> pkt na początku badania.</p>	<p>Im mniejsze nasilenie zmian łuszczycowych tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im większa poprawa całkowitego wyniku oceny zmian charakterystycznych dla łuszczycy plackowatej tym lepsza skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p>
	Hellman 2019	<p>Ocenę zmian łuszczycowych przeprowadzono na podstawie wartości wskaźnika SAPASI (wskaźnik uwzględniający rozległość i nasilenie zmian skórnych służący do przeprowadzenia oceny przez chorego).</p> <p>Wskaźnik SAPASI uwzględniał z odpowiednią wagą poszczególne powierzchnie ciała zajęte chorobą: głowę, kończyny górne, tułów oraz kończyny dolne, które stanowiły odpowiednio 10, 20, 30 i 40% całkowitej powierzchni BSA. W celu określenia rozległości powierzchni zajętej przez chorobę w danej lokalizacji, lekarz, na podstawie opinii chorego nadawał jej wartość odpowiadającą jej powierzchni (zakres od 0 do 6 pkt oznaczający od 0 do 100% powierzchni zajętej). Nasilenie zmian skórnych oceniane było poprzez przypisanie każdej z lokalizacji wartości 0 pkt (brak zmian), 1 pkt (obecność łagodnych zmian), 2 pkt (obecność</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>umiarkowanych zmian), 3 pkt (obecność zmian o ciężkim nasileniu) lub 4 pkt (obecność zmian o wyjątkowo ciężkim nasileniu) [Feldman 1996]. Ocena wskaźnika SAPASI przeprowadzana była na początku badania oraz w 2., 6. i 12. tygodniu okresu obserwacji. W badaniu oceniano też nasilenie zmian skórnych według oceny chorego na podstawie skali VAS oraz częstość występowania łuszczycy i łuszczycy paznokci.</p>		
	<p>STEREO (Van den Bosch 2015)</p>	<p>Ocenę zmian łuszczycowych przeprowadzono w oparciu o skalę PGA (ogólna ocena aktywności choroby w ocenie lekarza) oraz całkowitego wyniku oceny zmian charakterystycznych dla łuszczycy plackowatej. Ogólna ocena aktywności łuszczycy przez lekarza dokonywana była na 7 stopniowej skali:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak aktywności choroby;</li> <li>2) niewielka aktywność choroby;</li> <li>3) łagodna aktywność choroby;</li> <li>4) łagodna do umiarkowanej aktywność choroby;</li> <li>5) umiarkowana aktywność choroby;</li> <li>6) umiarkowana aktywność choroby do choroby o ciężkim nasileniu;</li> <li>7) aktywność choroby o ciężkim nasileniu.</li> </ol> <p>W badaniu oceniano brak lub prawie brak zmian łuszczycowych według oceny w skali PGA i poprawę wyniku w skali PGA o <math>\geq 3</math> stopnie. W badaniu osiągnięcie przez chorego <math>&gt;3</math> stopniowej poprawy w ogólnej ocenie aktywności choroby przez lekarza, w 12. tygodniu badania oznaczało spełnienie jednej z 4 definicji dobrej odpowiedzi klinicznej. Parametr ten oceniany był wśród chorych, u których na początku badania stwierdzono większą niż łagodną aktywność choroby. Za remisję objawów skórnych uznawano brak lub prawie brak zmian łuszczycowych według oceny w skali PGA. Oceny zmian łuszczycowych dokonano także w oparciu o poprawę w wartości zmian docelowych dla całkowitego wyniku oceny zmian charakterystycznych dla łuszczycy plackowatej, który określano do 20. tygodnia badania, w populacji chorych, którzy na początku badania</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p><i>STEREO</i> (<i>Van den Bosch 2010</i>)</p>	<p>charakteryzowali się średnicą zmian docelowych &gt;2 cm. Wynik zawierała się w zakresie od 0 do 15 pkt.</p> <p>Oceny zmian łuszczycowych w badaniu dokonano za pomocą wskaźnika NAPSI (wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy paznokci dłoni), którego wynik mieści się w zakresie od 0 do 80 pkt.</p> <p>Osiągnięcie &gt;50% poprawy wartości wskaźnika NAPSI w 12. tygodniu badania ocenianej w populacji chorych, którzy na początku badania charakteryzowali się wartością wskaźnika NAPSI &gt;10 pkt, było jedną z 4 definicji dobrej odpowiedzi klinicznej obowiązujących w badaniu.</p> <p>Określenia wartości wskaźnika NAPSI dokonano na początku badania oraz w 12. i 20. tygodniu jego trwania.</p>		
	<p><i>ACCLAIM</i> (<i>Gladman 2010</i>)</p>	<p>Zmianę całkowitego wyniku oceny zmian charakterystycznych dla łuszczycy plackowatej oceniano wśród chorych, którzy charakteryzowali się średnicą zmian docelowych &gt;2 cm oraz wynikiem wynoszącym <math>\geq 6</math> pkt na początku badania. Docelowe zmiany chorobowe oceniano pod kątem obecności rumienia, stwardnienia i łuszczenia, przy zastosowaniu skali od 0 (najmniejsze nasilenie zmian) do 5 pkt (największe nasilenie zmian). Całkowity wynik zawierał się w zakresie od 0 do 15 pkt.</p>		
	<p><i>Behrens 2018</i></p>	<p>Oceny zmian łuszczycowych w badaniu dokonywał badacz, na podstawie wskaźnika BSA. Wynik otrzymany na początku badania podlegał kategoryzacji zgodnie z kategoriami określonymi odgórnie (&lt;3, od 3 do 10, od 11 do 20 i &gt;20%), natomiast wyniki otrzymane podczas kolejnych wizyt notowane były jako szacunkowy odsetek bez zastosowania kategoryzacji. W badaniu oceniano odsetek chorych z chorobą zajmującą <math>\leq 3\%</math> powierzchni ciała.</p>		
	<p><i>Genovese 2007</i></p>	<p>Oceny nasilenia łuszczycy przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: rumień (zaczerwienienie), stwardnienie (grubość płytki) i złuszczenie, które oceniano od 0 (brak) do 5 pkt (najcięższy stopień nasilenia). Całkowity wynik mieścił się w zakresie od 0-15 pkt [Bożek 2017]. W badaniu oceniano częstość występowania wyniku 0 pkt (brak zmian skórnych) lub 1 pkt (prawie brak zmian skórnych). Oceny</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		przeprowadzono tylko u chorych ze zmianą o średnicy $\geq 2$ cm oraz wynikiem oceny dla zmian plackowatych $\geq 6$ pkt na początku badania.	jedynie niewielkim stopniu nasilenia tym większa skuteczność leczenia.	przez badacza jest miarodajnym punktem końcowym, o istotnym znaczeniu dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
Wynik w skali FACIT-F	Genovese 2007	<p>Skala FACIT-F składa się z 13 pytań i służy do oceny fizycznych i funkcjonalnych konsekwencji występowania zmęczenia. Na każde z pytań chory udziela odpowiedzi w ramach 4.-punktowej skali, gdzie 0 pkt oznacza „brak” a 4 pkt oznacza „bardzo dużo”. Całkowity wynik w skali FACIT-F zawiera się w zakresie od 0 do 52 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza niższy stopień zmęczenia [Chandran 2007]. Ocena w skali FACIT-F była wykonywana przez chorego.</p> <p>W badaniu <i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i> oceny w skali FACIT-F dokonano na początku badania oraz w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu.</p> <p>W badaniu <i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i> podano informację, iż całkowity wynik w skali FACIT-F <math>\geq 40,1</math> jest wartością prawidłową (normatywną).</p>	<p>Dodatnia wartość zmiany wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych oznacza poprawę.</p> <p>Im wyższy wynik tym mniejsze nasilenie zmęczenia i tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Istotną klinicznie zmianę wyniku FACIT-F autorzy badania zdefiniowali jak poprawę o co najmniej 4 pkt [Genovese 2007, OPAL Broaden (Strand 2019)].</p>
	<i>OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)</i>			
Wynik kwestionariusza WLQ <sup>77</sup>	<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>	<p>Kwestionariusz WLQ oceniał wpływ choroby na produktywność chorego związaną z pracą zawodową. Składał się on z 25 pytań podzielonych na 4 domeny: ograniczenia związane z czasem wykonywania pracy, upośledzenie fizyczne, ograniczenia w funkcjach poznawczych i interakcjach międzyludzkich oraz zdolność chorych do spełniania wymagań odnośnie wydajności pracy. Kwestionariusz WLQ był samodzielnie wypełniany przez chorych aktualnie pracujących zawodowo.</p>	<p>Obniżenie wyniku kwestionariusza WLQ oznacza poprawę stanu chorego i większą skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących MCID dla kwestionariusza WLQ.</p> <p>Kwestionariusz WLQ jest wiarygodnym narzędziem do oceny produktywności związanej z pracą.</p> <p>W związku z powyższym argumentem, w opinii</p>

<sup>77</sup> kwestionariusz do oceny ograniczeń produktywności w pracy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				analityków można uznać istotność kliniczną rozważanego punktu końcowego.
Stężenie CRP	<i>Hellman 2019</i>	Stężenie CRP w badaniu oznaczano za pomocą standardowej metody turbidymetrycznej wykorzystującej odczynnik o wysokiej czułości.	Osiągnięcie prawidłowej wartości stężenia CRP oznacza poprawę stanu chorego.	Nie odnaleziono danych dotyczących MCID dla stężenia CRP. Stężenie CRP jest markerem ostrej fazy odpowiedzi zapalnej u chorych z RZS i ŁZS. Podwyższone stężenie CRP jest znacznie skorelowane z liczbą obrzękniętych stawów i zmian widocznych w badaniu ultrasonograficznym w populacji chorych na ŁZS [Merola 2018]. W związku z powyższym argumentem, w opinii analityków, stężenie CRP jest istotnym klinicznie punktem końcowym.
	<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>	W badaniu wskazano, że wartość referencyjna stężenia CRP wynosi 0,4 mg/dl.		
	<i>Teoli 2012</i>	W badaniu jako wartość prawidłową stężenia CRP wskazano zakres od 0 do 0,5 mg/dl. Oceny stężenia CRP dokonano na początku badania oraz w 4., 12. i 24. tygodniu jego trwania.		
	<i>Chimenti 2013</i>	W badaniu oceniano zmianę w stężeniu CRP w czasie wystąpienia nawrotu choroby względem wyniku uzyskanego po zaprzestaniu leczenia ETA.		
	<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	Za podwyższone stężenie hsCRP w badaniu uznawano wartość >2,87 mg/l.		
<b>Bezpieczeństwo</b>				
Profil bezpieczeństwa	<i>Genovese 2007</i>	Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem klasyfikacji MedDRA. Według Cochrane Handbook [Higgins 2011] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2010].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Atteno 2010</i>	<p>GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</li> <li>⊕ związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</li> <li>⊕ możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</li> <li>⊕ prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</li> <li>⊕ definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity)</b> zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊕ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊕ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> </ul>	<p>bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	
	<i>GISEA (Iannone 2014)</i>			
	<i>BSRBR (Saad 2010)</i>			
	<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>			
	<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Teoli 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊕ 5 - śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p>		
	<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>⊕ umiarkowane;</li> <li>⊕ łagodne.</li> </ul>		
	<i>Genovese 2007</i>	<p>Bezpieczeństwo ADA oceniano za pomocą parametrów życiowych mierzonych podczas każdej wizyty kontrolnej tj. rutynowego badania kliniczno-chemicznego krwi oraz analizy moczu. W czasie każdej wizyty rejestrowano także zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w okresie badania. Testy serologiczne na obecność RF (czynnik reumatoidalny) i przeciwciał przeciwjądrowych wykonywano tylko podczas wizyt początkowych.</p>		
	<i>BSRBR (Saad 2010)</i>	<p>W ramach bezpieczeństwa w badaniu co 6 miesięcy (do czasu upłynięcia okresu obserwacji wynoszącego 3 lata) rejestrowano każde rozpoczęcie przyjmowania nowego leku, każdy przypadek hospitalizacji, każde wydane skierowanie oraz brak lub niepalenia tytoniu. Dodatkowo w ramach rejestru BSRBR każdy z biorących udział w badaniu chorych został oceniony pod względem wystąpienia zgonu lub rozwinięcia się nowotworu złośliwego.</p> <p>W badaniu ciężkie zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane które:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ doprowadziło do zgonu;</li> <li>⊕ zagrażało życiu;</li> <li>⊕ spowodowało konieczność nieplanowanego przyjęcia do szpitala lub wydłużenie planowanego pobytu w szpitalu;</li> <li>⊕ spowodowało wystąpienie niepełnosprawności fizycznej;</li> </ul>		



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ spowodowało wystąpienie wady wrodzonej;</li> <li>⊕ wymagało zastosowania antybiotyków podawanych dożylnie.</li> </ul> <p>Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych podawano jako liczbę zdarzeń w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat. Pacjento-lata obliczono od pierwszego dnia leczenia do ostatniej wizyty w okresie obserwacji, bądź do momentu przerwania stosowania terapii lub wystąpienia zgonu, w zależności od tego, które z tych wydarzeń nastąpiło pierwsze.</p> <p>Za moment przerwania leczenia uznawano pierwszorazowe pominięcie dawki terapeutycznej.</p>		
	<p><i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i></p>	<p>W badaniu rejestrowano występowanie zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie trwania leczenia.</p> <p>Występowanie zdarzeń niepożądanych rejestrowano w czasie trwania badania oraz do 70 dni po otrzymaniu ostatniej dawki adalimumabu.</p> <p>Za zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu uznawano takie, które były przejściowe i łatwo tolerowane przez chorego, natomiast za zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu uznawano takie, które powodowały dyskomfort oraz zakłócały wykonywanie zwykłych czynności przez chorego. Za zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu uznawano zdarzenia, które były powodem występowania znacznych zakłóceń w wykonywaniu zwykłych czynności oraz mogły czynić chorego niezdolnym do funkcjonowania lub zagrażać jego życiu.</p>		
	<p><i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i></p>	<p>Zdarzenia niepożądane rejestrowano od momentu przyjęcia pierwszej dawki adalimumabu do upływu 70 dni (5 x czas półtrwania leku) od podania ostatniej dawki badanego leku.</p> <p>Oceny bezpieczeństwa dokonywano w uzasadnionych przypadkach w 2., 6., 12. i 20 tygodniu badania.</p> <p>Zdarzenia niepożądane oceniano według MedDRA wersja 9.1.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p><i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i></p>	<p>Bezpieczeństwo oceniono na podstawie spontanicznego zgłaszania zdarzeń niepożądanych oraz przeprowadzanych badań fizykalnych.</p> <p>Potencjalne zakażenia oportunistyczne, nowotwory, perforacje przewodu pokarmowego, zdarzenia sercowo-naczyniowe i zdarzenia związane z wątrobą były oceniane przez niezależne komitety ekspertów, których członkowie nie byli świadomi do jakiej grupy badanej był przypisany dany chory. Potencjalne zdarzenia były wstępnie oceniane przez dwóch oceniających, a trzecią ocenę przeprowadzano dopiero w przypadku braku porozumienia między dwoma pierwszymi oceniającymi.</p> <p>Równoległe ze spotkaniem komisji orzekającej ds. nowotworów wszystkie biopsje potencjalnych zdarzeń nowotworowych były przesyłane do centralnego laboratorium (w celu utrzymania zaślepienia badania histopatologicznego) aby mogły zostać odpowiednio sklasyfikowane na podstawie Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób dla Onkologii. Wyniki badań histopatologicznych były dostarczane komitetowi orzekającemu celem wglądu.</p> <p>Częstość występowania nieczerniakowego raka skóry oceniano oddzielnie względem innych nowotworów.</p> <p>Przypadki półpaśca były uznawane za zakażenia oportunistyczne, jeśli był to półpasiec rozsiany (charakter rozsiania był ściśle oznaczony), wielodermatomalny (obszary nie sąsiadujące lub &gt;2 sąsiadujące ze sobą dermatomy) lub obejmujący dwa sąsiednie dermatomy.</p>		

\*informacja dotyczy jedynie badania *Genovese 2007*

### 3.5.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione w czasie II etapu przeglądu na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz®* [ChPL Hyrimoz®];
- ⊕ 19 komunikatów PRAC<sup>78</sup>: [PRAC 2012a, PRAC 2012b, PRAC 2013a, PRAC 2013b, PRAC 2013c, PRAC 2013e, PRAC 2013d, PRAC 2013f, PRAC 2014, PRAC 2015a, PRAC 2015b, PRAC 2015c, PRAC 2016a, PRAC 2016b, PRAC 2016c, PRAC 2016d, PRAC 2016e, PRAC 2017, PRAC 2018];
- ⊕ 5 dokumentów odnalezionych na stronie FDA [FDA 2011a, FDA 2011b, FDA 2015a, FDA 2015b, FDA 2018];
- ⊕ komunikat odnaleziony na stronie URPLW MiPB [URPLW MiPB 2008];
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) [ADDReports];
- ⊕ dane z bazy WHO UMC [WHO UMC].

Dodatkowo w raporcie przedstawiono ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji na podstawie danych z dokumentu odnalezionego na stronie EMA [EMA 2018] oraz na podstawie raportu [REDACTED] dostarczonego przez Zamawiającego [PSUR].

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono cztery zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych z populacji docelowej. Opisano je w rozdziale 12.2.

---

<sup>78</sup> Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

### 3.6. Ocena homogeniczności

Ocena homogeniczności została przeprowadzona dla tych badań, które potencjalnie mogłyby być wspólnie metaanalizowane.

W powyższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe zestawienia, na podstawie których porównano randomizowane badania *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* pod względem metodyki, populacji, interwencji oraz punktów końcowych.

Homogeniczność badań *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* oceniono w większości domen jako wysoką. Niewielkie rozbieżności odnotowano w odniesieniu do ogólnej liczby chorych biorących udział w badaniu, liczby ośrodków badawczych oraz średniej liczby obrzękniętych i bolesnych stawów. Uznano jednak, że mimo powyższych rozbieżności ogólną homogeniczność tych badań należy uznać za wysoką, a wyniki z nich pochodzące mogą zostać poddane metaanalizie.

Ostatecznie metanalizowano w raporcie jedynie dane dychotomiczne dla wspólnych punktów końcowych z badań *OPAL Broaden* i *Genovese 2007*. W przypadku parametrów ciągłych mimo homogeniczności w zakresie definicji dla wspólnych punktów końcowych z obu badań, wykonanie metaanalizy wyników na podstawie zaprezentowanych danych nie było możliwe. Należy bowiem zauważyć, iż w badaniu *Genovese 2007* dane ciągłe przedstawiono jako średnia i odchylenie standardowe (SD), natomiast w przypadku badania *OPAL Broaden* z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM) i błędu standardowego (SE) oraz różnicy średnich najmniejszych kwadratów (LSMD) wraz z 95% przedziałem ufności (CI). Istotność statystyczną różnicy między grupami w przypadku badania *OPAL Broaden* określano na podstawie 95% przedziału ufności i/lub p-wartości wskazanych przez autorów publikacji.

W ramach analizy potencjalnie metaanalizowane mogłyby być także wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu względem ETA i INF przedstawione dla populacji chorych ogółem<sup>79</sup> na podstawie danych z rejestru *BSRBR* oraz danych z rejestru *GISEA*.

<sup>79</sup> Wykonywanie metaanalizy dla wyników z rejestru *BSRBR* podanych dla populacji chorych ogółem oraz danych dla podgrupy chorych z wielostawowym ŁZS z rejestru *GISEA* (publikacja *Iannone 2014*)

---

Uwzględniając identyczny sposób prezentacji danych w obu rejestrach i przedstawienie danych dla wspólnych punktów końcowych, metaanaliza mogłaby zostać wykonana jedynie dla częstości występowania dobrej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR. Odstąpiono jednak od wykonywania metaanalizy wyników z uwagi na zbyt duże rozbieżności w okresach obserwacji dla tego punktu końcowego w analizowanych rejestrach (48 miesięcy w przypadku rejestru *GISEA* oraz 18 miesięcy w przypadku rejestru *BSRBR*).

W ramach analizy odstąpiono od wykonywania metaanalizy danych z włączonych do raportu badań jednoramiennych. Z uwagi na heterogeniczność badań w odniesieniu do populacji chorych uczestniczących w tych badaniach uznano, iż taka metaanaliza może być obarczona zbyt dużym ryzykiem błędu.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

---

uznano za niezasadne, gdyż w rejestrze *BSRBR* nie podano dokładnych danych na temat postaci ŁZS u chorych włączonych do badania (wielostawowe czy kilkustawowe ŁZS)

---

**Tabela 5.**  
**Podsumowanie oceny homogeniczności badań *OPAL Broaden* i *Genovese 2007***

Cecha		Porównywane badania				Homo- geniczność	
		<i>OPAL Broaden</i>		<i>Genovese 2007</i>			
		Grupa badana (ADA±ksLMPCh)	Grupa kontrolna (PLC±ksLMPCh)	Grupa badana (ADA±ksLMPCh)	Grupa kontrolna (PLC±ksLMPCh)		
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych		106	105	51	49	Średnia
	Mężczyźni, n (%)		56 (52,8)	49 (46,7)	29 (56,9)	25 (51,0)	Wysoka
	Wiek, średnia (SD) [lata]		47,4 (11,3)	47,7 (12,3)	50,4 (11,0)	47,7 (11,3)	Wysoka
	Rasa biała, n (%)		103 (97,2)	104 (99,0)	50 (98,0)	46 (93,9)	Wysoka
	Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]		5,3 (5,3)	6,4 (6,4)	7,5 (7,0)	7,2 (7,0)	Wysoka
	Wynik kwestionariusza HAQ-DI, średnia (SD)		1,1 (0,6)	1,1 (0,6)	0,9 (0,5)	1,0 (0,7)	Wysoka
	Wynik kwestionariusza SF-36, średnia (SD)	PCS	35,94 (8,57)	36,01 (7,43)	34,9 (9,2)	32,7 (11,3)	Wysoka
	Ogólna aktywność choroby oceniana przez chorego na skali VAS, średnia (SD) [mm]		50,6 (23,0)	53,9 (22,7)	42,9 (22,4)	46,3 (24,6)	Wysoka
	Ogólna aktywność choroby oceniana przez lekarza na skali VAS, średnia (SD) [mm]		50,5 (16,5)	53,8 (19,0)	52,5 (17,1)	57,1 (16,2)	Wysoka
	Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)		9,8 (7,9)	11,5 (8,8)	18,2 (10,9)	18,4 (12,1)	Średnia <sup>80</sup>
	Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)		17,1 (11,2)	20,6 (14,4)	25,3 (18,3)	29,3 (18,1)	Średnia <sup>81</sup>

<sup>80</sup> Średnia homogeniczność może wynikać z faktu, iż w badaniu *OPAL Broaden* oceniano inną liczbę stawów niż w badaniu *Genovese 2007* (odpowiednio 66 vs 76)

<sup>81</sup> Średnia homogeniczność może wynikać z faktu, iż w badaniu *OPAL Broaden* oceniano tkliwe lub bolesne stawy oraz z powodu innej liczby ocenianych stawów niż w badaniu *Genovese 2007* (odpowiednio 68 vs 78)

Cecha		Porównywane badania				Homo- geniczność
		OPAL Broaden		Genovese 2007		
		Grupa badana (ADA±ksLMPCh)	Grupa kontrolna (PLC±ksLMPCh)	Grupa badana (ADA±ksLMPCh)	Grupa kontrolna (PLC±ksLMPCh)	
	Nasilenie bólu oceniane przez chorego na skali VAS, średnia (SD) [mm]	50,7 (21,7)	53,2 (23,4)	43,3 (23,4)	49,1 (23,5)	Wysoka
	Ogólny wynik kwestionariusza FACIT-F, średnia (SD)	30,0 (11,23)	28,5 (9,52)	34,5 (10,9)	31,1 (12,3)	Wysoka
Interwencja badana/kontrolna		ADA w dawce 40 mg podawany podskórnie co 2 tyg.	Placebo podawano w postaci ampułko-strzykawk	ADA w dawce 40 mg podawany podskórnie co 2 tyg	Placebo w postaci iniekcji podskórnych podawane co 2 tyg.	Wysoka
Leczenie wspomagające		Stabilne dawki jednego z ksLMPCh <sup>82</sup>		Chorzy mogli stosować doustne kortykosteroidy <sup>83</sup> , MTX lub inny ksLMPCh <sup>84</sup> , za wyjątkiem cyklosporyny i takrolimusu. Dozwolone było stosowanie szamponów leczniczych i sterydów miejscowych o małej sile działania w obrębie dłoni, podeszw stóp, pach i pachwin.		Wysoka

<sup>82</sup> metotreksat (maksymalna dozwolona dawka wynosiła 20 mg/tydz., minimalny czas trwania terapii wynosił 4 mies., przy stosowaniu stabilnej dawki przez co najmniej 4 tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku); sulfasalazyna (maksymalna dozwolona dawka wynosiła 3 mg/dobę, minimalny czas trwania terapii wynosił 2 mies., przy stosowaniu stabilnej dawki przez co najmniej 4 tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku); leflunomid (maksymalna dozwolona dawka wynosiła 20 mg/dobę, minimalny czas trwania terapii wynosił 4 mies., przy stosowaniu stabilnej dawki przez co najmniej 4 tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku). Stosowanie innych ksLMPCh było możliwe po konsultacji z badaczem

<sup>83</sup> o ile dawka nie przekraczała dawki równoważnej 10 mg/dobę prednizonu oraz jeżeli stosowano stabilną dawkę przez 4 tygodnie poprzedzające rozpoczęcie badania

<sup>84</sup> jeśli chory leczony był przez minimum 3 miesiące i stosował stabilną dawkę leku w czasie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania. Maksymalna dozwolona dawka MTX wynosiła 30 mg/tydzień

Cecha		Porównywane badania				Homo- geniczność
		OPAL Broaden		Genovese 2007		
		Grupa badana (ADA±ksLMPCh)	Grupa kontrolna (PLC±ksLMPCh)	Grupa badana (ADA±ksLMPCh)	Grupa kontrolna (PLC±ksLMPCh)	
Wspólne punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;</li> <li>⊕ odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC;</li> <li>⊕ jakość życia (zmiana wyniku w kwestionariuszu HAQ-DI, zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36);</li> <li>⊕ ocena aktywności choroby (przez chorego i przez lekarza na podstawie skali VAS);</li> <li>⊕ ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych;</li> <li>⊕ ocena zapalenia palców;</li> <li>⊕ liczba opuchniętych i tkliwych stawów;</li> <li>⊕ ocena nasilenia zmęczenia;</li> <li>⊕ ocena nasilenia bólu.</li> </ul>				Wysoka <sup>85</sup>
Metodyka badania	Randomizacja	TAK		TAK		Wysoka
	Zaślepienie	TAK, podwójne		TAK, podwójne		Wysoka
	Liczba ośrodków	126		16		Niska
	Ocena w skali Jadad	5/5		4/5 (brak opisu metody zaślepienia chorych)		Wysoka

<sup>85</sup>Ostatecznie metanalizowano w raporcie jedynie dane dychotomiczne dla wspólnych punktów końcowych z badań *OPAL Broaden* i *Genovese 2007*. W przypadku parametrów ciągłych mimo homogeniczności w zakresie definicji dla wspólnych punktów końcowych z obu badań, wykonanie metaanalizy wyników na podstawie zaprezentowanych danych nie było możliwe. Należy bowiem zauważyć, iż w badaniu *Genovese 2007* dane ciągłe przedstawiono jako średnia (SD), natomiast w przypadku badania *OPAL Broaden* z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM) i błędu standardowego (SE) oraz różnicy średnich najmniejszych kwadratów (LSMD) wraz z 95% przedziałem ufności (CI). Istotność statystyczną różnicy między grupami w przypadku badania *OPAL Broaden* określano na podstawie 95% przedziału ufności i/lub p-wartości wskazanych przez autorów publikacji



Cecha		Porównywane badania				Homo- geniczność
		OPAL Broaden		Genovese 2007		
		Grupa badana (ADA±ksLMPCh)	Grupa kontrolna (PLC±ksLMPCh)	Grupa badana (ADA±ksLMPCh)	Grupa kontrolna (PLC±ksLMPCh)	
	Okres obserwacji	3 miesiące (dla porównania ADA vs PLC <sup>86</sup> )		Etap podwójnie zaślepiiony trwał 12 tygodni (tj. 3 miesiące).		Wysoka

<sup>86</sup> Ogółem okres obserwacji wynosił 12 miesięcy, w analizie uwzględniono jedynie wyniki dla pierwszych 3 miesięcy badania tj. przed zmianą terapii na TOF±ksLMPCh w grupie stosującej PLC±ksLMPCh

### 3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 4 analityków ( [REDACTED] ) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do kluczowych efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.3.3 i 3.4.<sup>87</sup>
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 12.10);
- ⊕ uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego (dane cząstkowe dla krótszych obserwacji nie zostały uwzględnione). Punkty końcowe, analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, do których należy ŁZS<sup>88</sup>;
- ⊕ z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku parametrów ciągłych z badania *OPAL Broaden* przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM) i błędu standardowego

<sup>87</sup> nie ekstrahowano danych odnoszących się do parametrów laboratoryjnych (np. wyników dotyczących stężenia hialuronianu, metaloproteinazy, receptora TNF, miostatyny, parametru ESR), danych odnoszących się do korelacji wyników, czynników predykcyjnych, wzorców leczenia, wytrwałości w stosowaniu leków i czynnikach na nią wpływających (ang. *persistence*), erozji kości, proliferacji błony maziowej, wysięku błony maziowej czy oceny ultrasonograficznej stawów

<sup>88</sup> w przypadku randomizowanego badania *OPAL Broaden* ogółem okres obserwacji chorych w badaniu wynosił 12 miesięcy. W analizie uwzględniono jedynie wyniki dla pierwszych 3 miesięcy badania, gdyż przedstawiono je dla grup odpowiadających wnioskowanej interwencji (ADA) i komparatorowi (PLC±ksLMPCh) wskazanych w kryteriach włączenia badań w rozdziale 3.3.3 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** W raporcie nie uwzględniano danych przedstawionych w tym badaniu wyłącznie dla grupy stosującej ADA (bez wyników dla grupy stosującej PLC±ksLMPCh), wyników dla grupy stosującej TOF oraz wyników dla grupy chorych, która po 3 miesiącach leczenia zmieniła terapię PLC±ksLMPCh na TOF±ksLMPC. Podobnie w przypadku randomizowanego badania *Genovese 2007* nie uwzględniano w raporcie danych dla grupy chorych, która po 3 miesiącach stosowania PLC±ksLMPCh zmieniła terapię na ADA (w przypadku danych dostępnych dla otwartej fazy przedłużonej badania *Genovese 2007* uwzględniono w raporcie jedynie długookresowe dane dla chorych kontynuujących stosowanie ADA przez 24 tyg.)

(SE)<sup>89</sup> oraz różnicy średnich najmniejszych kwadratów (LSMD) wraz z 95% przedziałem ufności (CI) i/lub p-wartością. Istotność statystyczną dla różnicy między grupami określono na podstawie 95% przedziału ufności i/lub p-wartości wskazanych przez autorów publikacji. W przypadku części punktów końcowych dla badania *OPAL Broaden* w odnalezionych publikacjach podano jedynie wartość średnią i SE bez wartości LSMD. W takich przypadkach podano w raporcie wartości średnie i SE wskazane przez autorów publikacji, samodzielnie obliczono różnicę średnich a istotność statystyczną dla różnicy między grupami określono na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania;

- ⊕ w badaniu *Genovese 2007* autorzy badania wskazali wartości średniej i odchyłeń standardowych (SD), bez wskazywania wartości różnicy średnich (MD) z 95% CI. Istotność statystyczną dla różnicy między grupami określono więc na podstawie samodzielnie obliczonego w programie RevMan 5.3 wskaźnika różnicy średnich oraz 95% przedziału ufności;
- ⊕ w przypadku, gdy w badaniu autorzy badania podali jedynie wartość średnią (bez SE, SD czy 95% przedziału ufności), samodzielnie obliczano jedynie wartość MD. Podobnie w przypadku, gdy autorzy badania podawali jedynie medianę wyniku, samodzielnie obliczano w raporcie różnicę median. W takich przypadkach istotność statystyczną dla różnic między grupami określano na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów publikacji;
- ⊕ w przypadku danych ciągłych, jeśli w publikacji dla danego okresu obserwacji podano zarówno średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych i średni wynik, to w raporcie uwzględniono jedynie średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych. Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, obie metody prezentacji wyników są bowiem prawidłowe (w przypadku braku przedstawienia w badaniu średniej zmiany wyniku względem wartości początkowych uwzględniano w raporcie średni wynik);
- ⊕ w przypadku badań jednoramiennych dla danych ciągłych zaprezentowano w raporcie dane dotyczące wyniku początkowego i wyniku końcowego. Jeśli wartość MD nie została wskazana przez autorów badania, samodzielnie obliczono MD (SD) dla grup

---

<sup>89</sup> jeśli wartości SE przedstawiono w odnalezionych publikacjach do badania *OPAL Broaden* jedynie na wykresie słabej jakości (mało czytelnym), odstąpiono od przedstawienia wartości SE w raporcie, ze względu na duże ryzyko błędu przy odczycie danych

---

zależnych, a jeśli na podstawie dostępnych danych nie było to możliwe obliczono jedynie wartość MD. Gdy na podstawie dostępnych danych było to możliwe wskazano czy zmiana wyniku względem wartości początkowych była istotna statystycznie (istotność statystyczną zmiany wyniku względem wartości początkowych określano na podstawie informacji przedstawionych przez autorów badania);

- ⊕ w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. W przypadku pozytywnych punktów końcowych konserwatywnie w grupie badanej przyjęto najniższą możliwą wartość n dla której odsetek po zaokrągleniu daje wartość wskazaną w publikacji. W przypadku gdy wskazanie odsetka dającego po zaokrągleniu wartość przedstawioną w publikacji było niemożliwe, w raporcie uwzględniono jedynie odsetek podany przez autorów badania (bez wskazywania wartości n);
- ⊕ w przypadku oceny bezpieczeństwa, kiedy w publikacji wskazano na wystąpienie/brak zdarzenia w jednej z ocenianych grup a nie przedstawiono żadnych informacji wskazujących na wystąpienie/brak zdarzenia w grupie kontrolnej, nie ekstrahowano takich danych do tabel (zgodnie z zasadą dotyczącą ekstrakcji do tabel wynikowych z badań z komparatorem danych przedstawionych dla obu grup chorych, a nie tylko danych dla pojedynczego ramienia);
- ⊕ nie ekstrahowano wyników które przedstawiono w badaniach łącznie dla kilku grup (np. w populacji B łącznie dla wszystkich inhibitorów TNF<sup>90</sup>) oraz danych które przedstawiono dla grup niespełniających kryteriów włączenia do analizy (np. chorych na RZS czy zdrowych ochotników);
- ⊕ w przypadku badań, dla których dostępne były wyniki z publikacji głównej, a także z publikacji dodatkowych lub dokumentu EMA, jako publikację nadrzędną traktowano publikację główną. W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnej, komentując ewentualne różnice względem innych wykorzystanych publikacji. Wyjątek stanowiły dane przedstawione w publikacji głównej na wykresach, dla których dostępne były

---

<sup>90</sup> wyjątek stanowiły zdarzenia/działania niepożądane które występowały w badaniu z 0 częstością

dokładne wartości liczbowe w publikacjach dodatkowych lub dokumencie EMA. Uznano, iż wyniki liczbowe z tych publikacji będą bardziej wiarygodne niż wartości odczytane z wykresów;

- ⊕ jeśli w badaniu nie przedstawiono dla danego punktu końcowego danych liczbowych a jedynie wskazano p-wartość dla różnicy między grupami, dane te przedstawiono jedynie opisowo (nie ekstrahowano takich danych do tabel);
- ⊕ w raporcie uwzględniono wyniki przedstawione dla ogólnej populacji chorych oraz wyniki przedstawione w podgrupach o kluczowym znaczeniu dla wniosku (np. dane dla podgrupy chorych niestosujących uprzednio inhibitorów TNF, jeśli dla danego punktu końcowego dane te były dostępne czy dane przedstawione w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od aktywności choroby na początku badania);
- ⊕ homogeniczność badań *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* oceniono w większości domen jako wysoką. Ostatecznie metaanalizowano w raporcie jedynie dane dychotomiczne dla wspólnych punktów końcowych z badań *OPAL Broaden* i *Genovese 2007*. W przypadku parametrów ciągłych mimo wysokiej homogeniczności w zakresie definicji dla wspólnych punktów końcowych z obu badań, wykonanie metaanalizy wyników na podstawie zaprezentowanych danych nie było możliwe. Należy bowiem zauważyć, iż w badaniu *Genovese 2007* dane ciągłe przedstawiono jako średnia (SD), natomiast w przypadku badania *OPAL Broaden* z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM) i błędu standardowego (SE) oraz różnicy średnich najmniejszych kwadratów (LSMD) wraz z 95% przedziałem ufności (CI).

Szczegółowy opis punktów końcowych które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 12.7.

---

### 3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań klinicznych *OPAL Broaden*, *Genovese 2007* (populacja A) i *Atteno 2010* (populacja B) przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 12.9 (Tabela 147).

W związku z zastosowaniem zaślepienia, losowego przydziału do grup, ukrycia kodu randomizacji, przedstawieniem utraty chorych, a także brakiem wybiórczego przedstawiania punktów końcowych, w badaniu *OPAL Broaden* ryzyko błędu wynikające z selekcji, ryzyko związane ze znajomością interwencji, z oceną punktów końcowych, z wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

W badaniu *Genovese 2007* ryzyko błędu wynikające z selekcji i związane z wykluczeniem oceniano jako niskie. Z uwagi na nieprzedstawienie w badaniu szczegółowego opisu metody zaślepienia ryzyko związane ze znajomością interwencji i z oceną punktów końcowych było niemożliwe do określenia. Jako niemożliwe do określenia oceniono też ryzyko błędu związane z raportowaniem (zidentyfikowano 2 punkty końcowe dla których nie przedstawiono szczegółowych wyników).

W przypadku badania *Atteno 2010* ryzyko błędu wynikające z selekcji oceniono jako niemożliwe do określenia z uwagi na brak szczegółowych informacji dotyczących losowego przydziału chorych do grup i utajnienia kodu randomizacji. W związku z brakiem zaślepienia w badaniu, ryzyko związane ze znajomością interwencji i z oceną punktów końcowych oceniono jako wysokie. W badaniu nie podano informacji na temat utraty chorych z badania, dlatego też ryzyko błędu związane z wykluczeniem uznano za niemożliwe do określenia. Ponieważ nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego dla którego w badaniu nie przedstawiono wyników, ryzyko błędu związane z raportowaniem oceniano jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 6.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych *OPAL Broaden*, *Genovese 2007* i *Atteno 2010* wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie <i>OPAL Broaden</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>Genovese 2007</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>Atteno 2010</i>	Ocena ryzyka błędu
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Losowy przydział chorych do grup został przeprowadzony za pomocą zautomatyzowanego internetowego systemu randomizacji.	Niskie ryzyko błędu	Chorych zrandomizowano do grup za pomocą interaktywnego systemu głosowego. Randomizacja została przeprowadzona metodą blokową, wielkość bloku wynosiła 4.	Niskie ryzyko błędu	Badanie randomizowane. W publikacji podano jedynie informacje, iż z grupy 1 240 chorych zrekrutowanych między styczniem 2005 roku a grudniem 2007 roku, do badania włączono 100 chorych z aktywną postacią choroby, których losowo przydzielono do grup.	Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	W badaniu zastosowano zautomatyzowany internetowy system randomizacji.	Niskie ryzyko błędu	Chorych zrandomizowano do grup za pomocą interaktywnego systemu głosowego.	Niskie ryzyko błędu	W badaniu nie podano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	W badaniu zastosowano zaślepienie względem chorych, badaczy oraz sponsorów. Placebo stosowane w badaniu było dostarczane w postaci ampułko-strzykawk, które wyglądały identycznie jak stosowane ampułko-strzykawki dla ADA. Zaślepienie utrzymywano przez cały czas trwania badania.	Niskie ryzyko błędu	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie (nie przedstawiono jednak szczegółowego opisu metody zaślepienia).	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie otwarte. W badaniu nie zastosowano zaślepienia uczestników badania oraz badaczy.	Wysokie ryzyko błędu

Domena	Badanie <i>OPAL Broaden</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>Genovese 2007</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>Attenu 2010</i>	Ocena ryzyka błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Wszystkie dokonane w badaniu oceny reumatologiczne i dermatologiczne zostały przeprowadzone przez wykwalifikowany, przeszkolony personel oceniający, który pozostawał zaślepiony względem danych dotyczących bezpieczeństwa chorych, wcześniej uzyskanych danych dotyczących skuteczności i przypisanego podczas randomizacji leczenia.	Niskie ryzyko błędu	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie (nie przedstawiono jednak szczegółowego opisu metody zaślepienia).	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie otwarte. W badaniu nie zastosowano zaślepienia oceny wyników badania.	Wysokie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacja) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	W badaniu nie podano informacji na temat utraty chorych z badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia



Domena	Badanie OPAL Broaden	Ocena ryzyka błędu	Badanie Genovese 2007	Ocena ryzyka błędu	Badanie Atteno 2010	Ocena ryzyka błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)</b>						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego dla którego w badaniu nie przedstawiono wyników.	Niskie ryzyko błędu	<p>W badaniu nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących częstości występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 u chorych, którzy na początku badania otrzymywali metotreksat, ksLMPCh, NLZP lub kortykosteroidy w porównaniu do tych, którzy nie otrzymywali wymienionych leków (wskazano jedynie opisowo, że częstości te były podobne).</p> <p>Szczegółowe wyniki dla poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 także nie zostały przedstawione w badaniu Genovese 2007<sup>91</sup>.</p>	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego dla którego w badaniu nie przedstawiono wyników.	Niskie ryzyko błędu

<sup>91</sup> Wskazano jedynie, że po 3 miesiącach terapii w grupie stosującej ADA w porównaniu do grupy kontrolnej zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych w domenach dotyczących funkcjonowania fizycznego (p-wartość wynosiła 0,027), oceny nasilenia bólu (p-wartość wynosiła 0,007), zdrowia ogólnego (p-wartość wynosiła 0,017) i zdrowia psychicznego (p-wartość wynosiła 0,009). W grupie stosującej ADA w porównaniu do grupy kontrolnej zaobserwowano także większą poprawę wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych w domenach dotyczących ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu trudności emocjonalnych, funkcjonowaniu społecznym oraz w domenie dotyczącej witalności. Różnice między grupami nie były jednak w tym przypadku istotne statystycznie (p-wartości wynosiły 0,070 dla witalności oraz powyżej 0,10 dla pozostałych wymienionych domen)

Domena	Badanie <i>OPAL Broaden</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>Genovese 2007</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>Atteno 2010</i>	Ocena ryzyka błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>						
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu	W przypadku większości punktów końcowych analizowanych w badaniu, autorzy przedstawili wyniki w postaci mediany i rozstępu ćwiartkowego (IQR), co wyklucza możliwość samodzielnego określenia istotności statystycznej różnic między grupami. Odnotowano wątpliwości odnośnie wiarygodności wskazanej przez autorów badania istotności statystycznej dla różnic między grupami, określonej na podstawie p-wartości (szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 4.3).	Ryzyko niemożliwe do określenia

### 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana oceny aktywności choroby względem wartości początkowych) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

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

Z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku parametrów ciągłych z badania *OPAL Broaden* przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM) i błędu standardowego (SE) oraz różnicy średnich najmniejszych kwadratów (LSMD) wraz z 95% przedziałem ufności (CI) i/lub p-wartością. Istotność statystyczną różnicy między grupami określono na podstawie 95% przedziału ufności i/lub p-wartości wskazanych przez autorów publikacji. W przypadku części punktów końcowych do badania *OPAL Broaden* w odnalezionych publikacjach podano jedynie wartość średnią i SE bez wartości LSMD. W takich przypadkach podano w raporcie wartości

---

średnie i SE wskazane przez autorów publikacji a istotność statystyczną dla różnicy między grupami określono na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów.

W badaniu *Genovese 2007* autorzy badania wskazali wartości średniej i odchyłeń standardowych (SD), bez wskazywania wartości MD (95% CI). Do porównań wykorzystywano więc samodzielnie obliczony w programie RevMan 5.3 wskaźnik różnicy średnich (MD) oraz 95% przedział ufności.

W przypadku, gdy autorzy badania podali jedynie wartość średnią (bez SE, SD czy 95% przedziału ufności), samodzielnie obliczano jedynie wartość MD. Podobnie, w przypadku gdy autorzy badania podawali jedynie medianę wyniku samodzielnie obliczano różnicę median. W takich przypadkach istotność statystyczną dla różnic między grupami określano na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów publikacji.

W przypadku badań jednoramiennych dla danych ciągłych zaprezentowano w raporcie dane dotyczące wyniku początkowego i wyniku końcowego. Jeśli wartość MD nie została wskazana przez autorów badania, samodzielnie obliczono MD (SD) dla grup zależnych, a jeśli na podstawie dostępnych danych nie było to możliwe obliczono jedynie wartość MD. Gdy było to możliwe wskazano czy zmiana wyniku względem wartości początkowych była istotna statystycznie (istotność statystyczną zmiany wyniku względem wartości początkowych określano na podstawie informacji przedstawionych przez autorów badania).

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki  $I^2$  w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość  $I^2$  przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

---

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

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

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

Przykładowo dla punktu końcowego częstość występowania odpowiedzi ACR20 w ogólnej populacji chorych uczestniczących w badaniu *OPAL Broaden* parametr OR wyniósł 2,16 (95% CI: 1,24; 3,76), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 2,16 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,19 (95% CI: 0,05; 0,32), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 19% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 6 (95% CI: 4; 20), co oznacza, że należy poddać 6 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie

---

podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy odpowiedzi ACR20 w czasie do 3 miesięcy terapii. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego ogółem w czasie 3 miesięcy terapii w badaniu *Genovese 2007* parametr OR wyniósł 0,29 (95% CI: 0,12; 0,70), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 29% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,27 (95% CI: -0,44; -0,09), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 27% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 4 (95% CI: 3; 12), co oznacza, że należy poddać 4 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 3 miesięcy terapii.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

---

---

## 4. Ocena skuteczności adalimumabu – populacja A i populacja B

### 4.1. Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem ksLMPCh na podstawie badań randomizowanych (populacja A)

Ocenę skuteczności leczenia adalimumabem w porównaniu z ksLMPCh w populacji A przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *OPAL Broaden* (publikacje *Mease 2017*, *Helliwell 2018* i *Strand 2019*) oraz randomizowanego badania *Genovese 2007*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;
- ⊕ odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC;
- ⊕ odpowiedź w skali PASI;
- ⊕ jakość życia;
- ⊕ ocena aktywności choroby;
- ⊕ ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*);
- ⊕ ocena zapalenia palców (*dactylitis*);
- ⊕ liczba opuchniętych i tkliwych stawów;
- ⊕ ocena stanu stawów i skóry;
- ⊕ ocena zmian docelowych;
- ⊕ ocena nasilenia zmęczenia;
- ⊕ ocena nasilenia bólu;
- ⊕ stężenie CRP.

Wyniki przedstawiono dla 3-miesięcznego okresu obserwacji, dla którego dostępne były w obu badaniach wyniki porównania dla grup ADA±ksLMPCh vs PLC±ksLMPCh.

Wszystkie wyniki z publikacji *Strand 2019* były oparte na analizie *post-hoc*. W przypadku publikacji *Mease 2017*, *Helliwell 2018* i badania *Genovese 2007* analizę *post-hoc* przeprowadzono dla wybranych punktów końcowych, co oznaczono odpowiednim komentarzem pod tabelami z wynikami.

---

---

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

#### **4.1.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR**

W czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* odnotowano znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy), ACR50 i ACR70. Niskie wartości parametrów NNT (odpowiednio 6, 5 i 8) świadczą o dużej sile analizowanej interwencji. Dodatkowa analiza częstości występowania odpowiedzi ACR20 potwierdziła uzyskane wyniki.

Jak wskazali autorzy badania *Genovese 2007* wyższa częstość występowania odpowiedzi ACR20 zanotowana została w grupie chorych stosujących ADA względem chorych z grupy kontrolnej już w 2 tyg. badania, natomiast istotność statystyczną różnicy pomiędzy grupami zaobserwowano od 4. tyg. badania (p-wartość wskazana przez autorów badania wynosiła 0,001). Odpowiedź ACR20 po 3 miesiącach badania zaobserwowano u 20 (39,2%) chorych z grupy stosującej ADA względem 8 (16,3%) chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT (tj. 5) świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Częstość występowania odpowiedzi ACR20 po 3 miesiącach badania w grupie badanej wynosiła 40,0% w podgrupie osób z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym, 39,0% w podgrupie osób z ujemnym czynnikiem reumatoidalnym, 46,7% u chorych z podgrupy osób ze stężeniem CRP wynoszącym na początku badania  $\geq 1$  mg/dl, 36,1% u chorych z podgrupy osób ze stężeniem CRP wynoszącym na początku badania  $< 1$  mg/dl, 51,7% w podgrupie mężczyzn oraz 22,7% w podgrupie kobiet. W badaniu nie przedstawiono danych dla tych podgrup u chorych w grupie kontrolnej, dlatego też określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe.

W badaniu *Genovese 2007* istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ACR50 zaobserwowano już od 4 tyg. badania (p-wartość wskazana przez autorów badania wynosiła  $\leq 0,05$ ). Częstość występowania odpowiedzi ACR50 po 3 miesiącach badania w grupie chorych stosujących ADA wynosiła 25,5% chorych zaś w grupie kontrolnej 2,0% chorych. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji.

---



Częstość występowania odpowiedzi ACR50 w grupie badanej wynosiła po 3 miesiącach badania 30,0% w podgrupie z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym, 24,4% w podgrupie z ujemnym czynnikiem reumatoidalnym, 26,7% w podgrupie ze stężeniem CRP wynoszącym na początku badania  $\geq 1$  mg/dl i 25,0% w podgrupie ze stężeniem CRP wynoszącym na początku badania  $< 1$  mg/dl. W badaniu nie przedstawiono danych dla tych podgrup u chorych w grupie kontrolnej, dlatego też określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe.

W badaniu *Genovese 2007* oceniano także częstość występowania odpowiedzi ACR70. W 12 tyg. badania różnica pomiędzy grupami okazała się być istotna statystycznie (p-wartość wskazana przez autorów badania wynosiła  $\leq 0,05$ ). Dla chorych z grupy badanej odpowiedź ACR70 po 3 miesiącach badania zaobserwowano u 13,7% chorych. W grupie kontrolnej odpowiedź ta po 3 miesiącach terapii nie wystąpiła u żadnego chorego. Niska wartość parametru NNT (tj. 8) dla tego punktu końcowego świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Częstość występowania odpowiedzi ACR70 w grupie badanej wynosiła po 3 miesiącach badania 10,0% w podgrupie chorych z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym, 14,6% w podgrupie osób z ujemnym czynnikiem reumatoidalnym, 6,7% w podgrupie osób ze stężeniem CRP wynoszącym na początku badania  $\geq 1$  mg/dl oraz 16,7% w podgrupie osób ze stężeniem CRP wynoszącym na początku badania  $< 1$  mg/dl. W badaniu przedstawiono danych dla tych podgrup u chorych w grupie kontrolnej, dlatego też określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe.

Jak wskazali autorzy badania *Genovese 2007* u chorych stosujących ADA częstości występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 po 3 miesiącach badania były podobne u chorych, którzy na początku badania otrzymywali metotreksat, ksLMPCh, NLZP lub kortykosteroidy w porównaniu do tych, którzy nie otrzymywali wymienionych leków.

Wyniki metaanaliz badań *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* dla częstości występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 w ogólnej populacji chorych również wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania tych odpowiedzi u chorych stosujących ADA niż w grupie kontrolnej. Niskie wartości parametru NNT dla tych punktów końcowych (wynoszące od 5 do 8) wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 8.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR**

Badanie (publikacja)	OBS <sup>92</sup>	Podgrupa chorych		ADA± ksLMPCh		PLC± ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź ACR20</b>											
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>		Ogółem		55 (51,9)	106*	35 (33,3)	105*	2,16 (1,24; 3,76)	0,19 (0,05; 0,32)	6 (4; 20)	TAK
<i>Genovese 2007</i>				20** (39,2)	51	8** (16,3)	49	3,31 (1,29; 8,49)	0,23 (0,06; 0,40)	5 (3; 17)	TAK
Metaanaliza badań <i>OPAL Broaden</i> i <i>Genovese 2007</i>				75 (47,8)	157	43 (27,9)	154	2,42 (1,50; 3,90)	0,20 (0,10; 0,30)	5 (4; 10)	TAK
<i>Genovese 2007</i>	3 mies.	Czynnik reumatoidalny***	Dodatni	4** (40,0)	10	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
			Ujemny	16** (39,0)	41	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
		Stężenie CRP na początku badania***	≥1 mg/dl	7** (46,7)	15	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
			<1 mg/dl	13** (36,1)	36	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
		Płeć***	Mężczyźni	15** (51,7)	29	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
			Kobiety	5** (22,7)	22	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
<b>Odpowiedź ACR20 – analiza dodatkowa<sup>^</sup></b>											
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	Ogółem		59 (55,7)	106	36 (34,3) <sup>^^</sup>	105	2,41 (1,38; 4,20)	0,21 (0,08; 0,34)	5 (3; 13)	TAK
<b>Odpowiedź ACR50</b>											

<sup>92</sup> okres obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS <sup>92</sup>	Podgrupa chorych		ADA± ksLMPCh		PLC± ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	Ogółem		35 (33,0)	106	10 (9,5)	105	4,68 (2,17; 10,09)	0,23 (0,13; 0,34)	5 (3; 8)	TAK	
<i>Genovese 2007</i>				13** (25,5)	51	1** (2,0)	49	16,42 (2,06; 131,18)	0,23 (0,11; 0,36)	5 (3; 10)	TAK	
Metaanaliza badań <i>OPAL Broaden i Genovese 2007</i>				48 (30,6)	157	11 (7,1)	154	5,87 (2,89; 11,93)	0,23 (0,15; 0,32)	5 (4; 7)	TAK	
<i>Genovese 2007</i>		Czynnik reumatoidalny***		Dodatni	3** (30,0)	10	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
				Ujemny	10** (24,4)	41	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
		Stężenie CRP na początku badania***		≥1 mg/dl	4** (26,7)	15	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
				<1 mg/dl	9** (25,0)	36	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
<b>Odpowiedź ACR70</b>												
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	Ogółem		20 (18,9)	106	5 (4,8)	105	4,65 (1,67; 12,92)	0,14 (0,06; 0,23)	8 (5; 17)	TAK	
<i>Genovese 2007</i>				7** (13,7)	51	0 (0,0)	49	8,06 (1,75; 37,2)	0,14 (0,04; 0,24)	8 (5; 25)	TAK	
Metaanaliza badań <i>OPAL Broaden i Genovese 2007</i>				27 (17,2)	157	5 (3,2)	154	5,81 (2,25; 15,04)	0,14 (0,07; 0,21)	8 (5; 15)	TAK	
<i>Genovese 2007</i>		Czynnik reumatoidalny***		Dodatni	1** (10,0)	10	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
				Ujemny	6** (14,6)	41	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
		Stężenie CRP na początku badania***		≥1 mg/dl	1** (6,7)	15	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
				<1 mg/dl	6** (16,7)	36	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d

---

\*przedstawiono liczebność populacji ocenianej w ramach pełnej analizy, jednak jak podają autorzy badania wyniki dla odpowiedzi ACR20 w 3. miesiącu badania utracono dla 6 (5,7%) chorych z grupy badanej oraz 3 (2,9%) chorych z grupy kontrolnej; brakujące wartości dla oceny ACR20 uznano za brak odpowiedzi na leczenie

\*\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

\*\*\*oczeniano w ramach analizy *post-hoc*

^analiza z zastosowaniem uogólnionego modelu liniowego dla oceny odpowiedzi ACR20 od 2 tyg. do 3 mies. badania; w analizie tej założono, że chorzy kontynuowali terapię po zakończeniu badania

^^według autorów badania odsetek wyniósł 34,1%, nieznana jest przyczyna rozbieżności

---

### 4.1.2. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC

W badaniu *OPAL Broaden* odpowiedź na leczenie oceniana zgodnie z kryteriami PsARC wystąpiła znamienne statystycznie częściej w grupie badanej (61,3%) niż w grupie kontrolnej (44,8%). Niska wartość parametru NNT wynosząca 6 świadczy o dużej sile analizowanej interwencji.

W badaniu *Genovese 2007* występowanie odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC odnotowano po 3 miesiącach terapii u 26 (51,0%) chorych z grupy stosującej ADA oraz u 12 (24,5%) chorych z grupy kontrolnej. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Niska wartość parametru NNT wynosząca 4 świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Wynik metaanalizy badań *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* dla częstości występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC także wskazuje na wyższą częstość występowania tej odpowiedzi u chorych z grupy badanej (58,0% chorych) niż z grupy kontrolnej (38,3% chorych). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść terapii adalimumabem, a niska wartość parametru NNT (wynosząca 5) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9.**  
**Częstość występowania odpowiedzi wg kryteriów PsARC**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA± ksLMPCh		PLC± ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź PsARC</b>									
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	65 (61,3)	106	47 (44,8)	105	1,96 (1,13; 3,39)	0,17 (0,03; 0,30)	6 (4; 34)	TAK
<i>Genovese 2007</i>		26 (51,0)	51	12 (24,5)	49	3,21 (1,37; 7,52)	0,26 (0,08; 0,45)	4 (3; 13)	TAK
Metaanaliza badań <i>OPAL Broaden</i> i <i>Genovese 2007</i>		91 (58,0)	157	59 (38,3)	154	2,27 (1,43; 3,59)	0,20 (0,09; 0,31)	5 (4; 12)	TAK

### 4.1.3. Odpowiedź w skali PASI

Ocena odpowiedzi PASI75 u chorych z wynikiem BSA  $\geq 3\%$  na początku badania i z wynikiem PASI  $>0$  pkt na początku badania wykazała, iż w grupie badanej odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych z odpowiedzią PASI75 (39,0%) niż w grupie kontrolnej (14,6%). Niska wartość parametru NNT wynosząca 5 świadczy o wysokiej sile analizowanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**Częstość występowania odpowiedzi w skali PASI75**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA± ksLMPCh		PLC± ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N*	n (%)	N*				
<b>Odpowiedź w skali PASI75</b>									
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	30 (39,0)	77	12 (14,6)	82	3,72 (1,73; 8,00)	0,24 (0,11; 0,38)	5 (3; 10)	TAK

\*wyniki przedstawiono dla chorych z BSA  $\geq 3\%$  na początku badania i z wynikiem PASI  $>0$  na początku badania

#### 4.1.4. Jakość życia

##### 4.1.4.1. Zmiana jakości życia

Ocenę jakości życia w badaniu *OPAL Broaden* przeprowadzono na podstawie kwestionariuszy HAQ-DI, EQ-5D, ASQoL oraz SF-36. W przypadku trzech pierwszych kwestionariuszy wyższy wynik wskazuje na większe pogorszenie jakości życia, natomiast w przypadku kwestionariusza SF-36 wzrost wyniku świadczy o poprawie jakości życia.

W czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden*, w porównaniu z grupą kontrolną, u chorych stosujących adalimumab zaobserwowano istotną statystycznie przewagę w odniesieniu do poprawy jakości życia w przypadku wyników uzyskanych w kwestionariuszu HAQ-DI (pierwszorzędowy punkt końcowy) i ASQoL dla wyniku ogółem, kwestionariuszu SF-36 dla skali PCS oraz domen oceniających funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe i ogólne poczucie zdrowia oraz w kwestionariuszu EQ-5D dla domen oceniających mobilność i ból/dyskomfort, a także w kwestionariuszu EQ-VAS.

W badaniu *Genovese 2007* średnia zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 w podskali oceniającej stan fizyczny i w podskali oceniającej stan psychiczny była po 3 miesiącach terapii większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. W obu przypadkach różnice między grupami

były jednak nieistotne statystycznie. Jak wskazano w badaniu *Genovese 2007* 3 miesiącach terapii w grupie stosującej ADA w porównaniu do grupy kontrolnej zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych w domenach dotyczących funkcjonowania fizycznego (p-wartość wynosiła 0,027), oceny nasilenia bólu (p-wartość wynosiła 0,007), zdrowia ogólnego (p-wartość wynosiła 0,017) i zdrowia fizycznego (p-wartość wynosiła 0,009). W grupie stosującej ADA w porównaniu do grupy kontrolnej zaobserwowano także większą poprawę wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych w domenach dotyczących ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu trudności emocjonalnych, funkcjonowaniu społecznym oraz w domenie dotyczącej witalności. Różnice między grupami nie były jednak w tym przypadku istotne statystycznie (p-wartości wynosiły 0,070 dla witalności oraz powyżej 0,10 dla pozostałych wymienionych domen). Szczegółowe wyniki dla poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 nie zostały przedstawione w publikacji *Genovese 2007*.

W badaniu *Genovese 2007* po 3 miesiącach terapii średnia zmiana wyniku wskaźnika DLQI względem wartości początkowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (średnia zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -3,4 i -1,7 pkt). Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była jednak nieistotna statystycznie.

Po 3 miesiącach terapii w *Genovese 2007* średnia zmiana nasilenia niepełnosprawności według kwestionariusza HAQ-DI w grupie badanej wynosiła -0,3 pkt zaś w grupie kontrolnej -0,1 pkt. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej ADA).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 11.**  
**Zmiana jakości życia względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA± ksLMPCh		PLC± ksLMPCh		LSMD (95% CI)	IS	
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N			
<b>Zmiana wyniku w kwestionariuszu HAQ-DI względem wartości początkowych</b>									
<i>OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)</i>	3 mies.	Wynik ogółem	-0,38 (0,05)	101*	-0,18 (0,05)	102*	-0,2 (-0,3; -0,1)**	TAK p<0,01***	
<i>Genovese 2007</i>			-0,3 (0,5)#	51	-0,1 (0,3)#	49	-0,20 (-0,36; -0,04)###	TAK p=0,010####	
<b>Zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 względem wartości początkowych</b>									
<i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i>	3 mies.	PCS	6,23 (0,75)	100 <sup>^^^*</sup>	2,68 (0,79)	102 <sup>^^^*</sup>	3,55 (b/d)^^	TAK p<0,001	
<i>Genovese 2007</i>			5,7 (8,5)#	49	2,8 (7,1)#	45	2,90 (-0,26; 6,06)###	NIE p=0,082####	
<i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i>		MCS	3,13 (0,94)	106^	3,27 (0,98)	105^	-0,14 (b/d)^^	NIE	
<i>Genovese 2007</i>			1,1 (7,4)#	49	-0,6 (7,8)#	45	1,70 (-1,38; 4,78)###	NIE p=0,242####	
<i>OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)</i>		Ocena dla poszczególnych domen	Funkcjonowanie fizyczne	5,22 (0,86) <sup>***</sup>	101*	2,06 (0,91) <sup>***</sup>	102*	3,2 (1,0; 5,3)**	TAK p<0,01***
<i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i>			Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	5,21 (0,82)	106^	3,63 (0,86)	105^	1,58 (b/d)^^	NIE
			Dolegliwości bólowe	7,52 (0,86)	106^	3,77 (0,90)	105^	3,75 (b/d)^^	TAK p<0,001
			Ogólne poczucie zdrowia	4,73 (0,71)	106^	2,64 (0,75)	105^	2,09 (b/d)^^	TAK p≤0,05
			Witalność	4,93 (0,91)	106^	3,05 (0,95)	105^	1,88 (b/d)^^	NIE



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA± ksLMPCh		PLC± ksLMPCh		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
		Funkcjonowanie społeczne	5,26 (0,92)	106 <sup>^</sup>	3,63 (0,96)	105 <sup>^</sup>	1,63 (b/d) <sup>^^</sup>	NIE
		Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	3,35 (1,04)	106 <sup>^</sup>	3,68 (1,08)	105 <sup>^</sup>	-0,33 (b/d) <sup>^^</sup>	NIE
		Poczucie zdrowia psychicznego	3,95 (0,96)	106 <sup>^</sup>	2,62 (1,01)	105 <sup>^</sup>	1,33 (b/d) <sup>^^</sup>	NIE
<b>Zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D względem wartości początkowych</b>								
<i>OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)</i>	3 mies.	Mobilność	-0,29 (0,05) ***	101 <sup>*</sup>	-0,11 (0,05) ***	102 <sup>*</sup>	-0,2 (-0,3; -0,1) <sup>**</sup>	TAK p<0,01 <sup>***</sup>
		Samoopieka	-0,18 (0,05) ***	101 <sup>*</sup>	-0,12 (0,05) ***	102 <sup>*</sup>	-0,1 (-0,2; 0,1) <sup>**</sup>	NIE
		Codzienne aktywności	-0,29 (0,05) ***	101 <sup>*</sup>	-0,17 (0,05) ***	102 <sup>*</sup>	-0,1 (-0,3; 0,0) <sup>**</sup>	NIE
		Ból/dyskomfort	-0,28 (0,05) ***	101 <sup>*</sup>	-0,08 (0,05) ***	102 <sup>*</sup>	-0,2 (-0,3; -0,1) <sup>**</sup>	TAK p<0,001 <sup>***</sup>
		Lęk/depresja	-0,32 (0,06) ***	100 <sup>*</sup>	-0,21 (0,06) ***	102 <sup>*</sup>	-0,1 (-0,3; 0,03) <sup>**</sup>	NIE
<i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i>		EQ-VAS [mm]	13,10 (2,14)	106 <sup>^</sup>	6,37 (2,24)	105 <sup>^</sup>	6,73 (b/d) <sup>^^</sup>	TAK p≤0,05
<b>Zmiana wyniku w kwestionariuszu ASQoL względem wartości początkowych</b>								
<i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i>	3 mies.	Wynik ogółem	-4,0 (0,46)	101 <sup>°*</sup>	-2,1 (0,49)	102 <sup>°*</sup>	-1,90 (b/d) <sup>^^</sup>	TAK p<0,01
<b>Zmiana wyniku wskaźnika DLQI względem wartości początkowych</b>								
<i>Genovese 2007</i>	3 mies.	Wynik ogółem	-3,4 (4,5) <sup>#</sup>	32	-1,7 (5,3) <sup>#</sup>	28	-1,70 (-4,21; 0,81) <sup>##</sup>	NIE p=0,171 <sup>###</sup>

\*wyniki przedstawiono dla chorych, dla których dostępne były dane; autorzy publikacji *Mease 2017* wskazali, iż dla brakujących danych (dla 5 chorych z grupy badanej i 3 chorych z grupy kontrolnej; w analizie dla powtarzanych pomiarów brakowało danych dla 1 chorego grupy kontrolnej) zastosowano metodę imputacji danych

\*\*wartości przedstawione przez autorów publikacji *Mease 2017*

\*\*\*dokładne wartości LSM (SE) / p-wartości uzupełniono na podstawie publikacji *Strand 2019*

^przedstawiono liczebność dla populacji z pełnej analizy, jednak jak zaznaczają autorzy publikacji *Strand 2019*, liczba chorych, dla których dostępne były dane na początku badania może być niższa

^^obliczenia własne

^^^przyjęto wartości N przedstawione przez autorów publikacji *Strand 2019* na fig. 3A

#wynik przedstawiony jako średnia (SD)

##MD (95% CI) wskazano na podstawie obliczeń własnych

###p-wartość podana przez autorów publikacji

°przyjęto wartości N przedstawione przez autorów publikacji *Strand 2019* na fig. 4B

---

#### 4.1.4.2. Częstość występowania zmiany jakości życia

W badaniu *OPAL Broaden* ocenie poddano także odsetki chorych, u których odnotowano zmiany wyników w kwestionariuszach oceniających jakość życia względem wartości z początku badania wynoszące  $\geq$ MCID lub wyniki wynoszące  $\geq$ wartości normatywne.

Wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na korzyść terapii adalimumabem względem grupy kontrolnej w odniesieniu do częstości występowania zmian wyników uznanych za MCID, tj.  $\geq 0,35$  pkt w kwestionariuszu HAQ-DI,  $\geq 2,5$  pkt w skali PCS kwestionariusza SF-36,  $\geq 5,0$  pkt w domenach oceniających funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe i ogólne poczucie zdrowia w kwestionariuszu SF-36 oraz  $\geq 1,8$  pkt w kwestionariuszu ASQoL. Niskie wartości parametru NNT, z zakresu od 5 do 8, świadczą o dużej sile badanej interwencji (w przypadku kwestionariusza ASQoL autorzy badania nie podali wartości NNT).

Również w przypadku oceny częstości występowania wyników wynoszących  $\geq$ wartości normatywne w czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* wykazano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej dla oceny kwestionariusza HAQ-DI ( $\leq 0,25$  pkt), skali PCS i MCS kwestionariusza SF-36 oraz w jego domenach oceniających funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe i funkcjonowanie społeczne ( $\geq 50$  pkt).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 12.**  
**Częstość występowania zmiany jakości życia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS		
			n (%)	N	n (%)	N						
<b>Zmiana wyniku w kwestionariuszach oceniających jakość życia względem wartości początkowych ≥MCID</b>												
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>		Kwestionariusz HAQ-DI	51 (53,1)	96*	29 (30,9)	94*	2,54 (1,40; 4,60)	0,22 (0,09; 0,36)	5 (3; 12)	TAK		
<i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i>	3 mies.	Kwestionariusz SF-36	Domeny	PCS	64 (64,0)	100***	41 (40,2)	102***	2,64 (1,50; 4,67)	0,24 (0,10; 0,37)	5 (3; 10)	TAK
				MCS	47 (47,0)	100***	45 (44,1)	102***	1,12 (0,65; 1,95)	0,03 (-0,11; 0,17)	n/d	NIE
				Funkcjonowanie fizyczne	41 (40,6)	101**	26 (25,5)	102**	2,00 (1,10; 3,63)	0,15 (0,02; 0,28)	7 (4; 50)	TAK
				Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	36 (36,0)	100***	34 (33,3)	102***	1,13 (0,63; 2,01)	0,03 (-0,10; 0,16)	n/d	NIE
				Dolegliwości bólowe	43 (42,6)	101**	21 (20,6)	102**	2,86 (1,54; 5,32)	0,22 (0,10; 0,34)	5 (3; 10)	TAK
				Ogólne poczucie zdrowia	34 (33,7)	101**	21 (20,6)	102**	1,96 (1,04; 3,69)	0,13 (0,01; 0,25)	8 (4; 100)	TAK
				Witalność	45 (44,6)	101**	41 (40,2)	102**	1,20 (0,68; 2,09)	0,04 (-0,09; 0,18)	n/d	NIE
				Funkcjonowanie społeczne	50 (49,5)	101**	47 (46,1)	102**	1,15 (0,66; 1,99)	0,03 (-0,10; 0,17)	n/d	NIE
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	31 (31,0)	100***	38 (37,3)	102***	0,76 (0,42; 1,36)	-0,06 (-0,19; 0,07)	n/d	NIE				

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
			Poczucie zdrowia psychicznego	41 (40,6)	101**	32 (31,4)	102**	1,49 (0,84; 2,66)	0,09 (-0,04; 0,22)	n/d	NIE		
		Kwestionariusz ASQoL		60 (59,4)	101^^	43 (42,2)	102^^	2,01 (1,15; 3,51)	0,17 (0,04; 0,31)	6 (4; 25)	TAK		
<b>Wynik w kwestionariuszach oceniających jakość życia zwartości normatywne</b>													
<b>OPAL Broaden (Strand 2019)</b>	3 mies.	Kwestionariusz HAQ-DI		b/d (34,7)^	106^	b/d (20,6)^	105^	b/d (b/d)^	b/d (b/d)^	b/d (b/d)^	TAK p≤0,05^		
		Kwestionariusz SF-36	PCS		21 (21,0)	100***	9 (8,8)	102***	2,75 (1,19; 6,34)	0,12 (0,02; 0,22)	9 (5; 50)	TAK	
			MCS		38 (38,0)	100***	23 (22,6)	102***	2,11 (1,14; 3,90)	0,15 (0,03; 0,28)	7 (4; 34)	TAK	
			Domeny	Funkcjonowanie fizyczne		29 (28,7)	101**	15 (14,7)	102**	2,34 (1,16; 4,69)	0,14 (0,03; 0,25)	8 (4; 34)	TAK
				Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego		24 (24,0)	100***	15 (14,7)	102***	1,83 (0,90; 3,74)	0,09 (-0,02; 0,20)	n/d	NIE
				Dolegliwości bólowe		35 (34,7)	101**	9 (8,8)	102**	5,48 (2,47; 12,17)	0,26 (0,15; 0,37)	4 (3; 7)	TAK
				Ogólne poczucie zdrowia		13 (12,9)	101**	7 (6,9)	102**	2,00 (0,76; 5,25)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
				Witalność		35 (34,7)	101**	28 (27,5)	102**	1,40 (0,77; 2,55)	0,07 (-0,05; 0,20)	n/d	NIE
		Funkcjonowanie społeczne		37 (36,6)	101**	21 (20,6)	102**	2,23 (1,19; 4,18)	0,16 (0,04; 0,28)	7 (4; 25)	TAK		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
				Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	35 (35,0)	100***	24 (23,5)	102***	1,75 (0,95; 3,24)	0,11 (-0,01; 0,24)	n/d	NIE
				Poczucie zdrowia psychicznego	27 (26,7)	101**	17 (16,7)	102**	1,82 (0,92; 3,61)	0,10 (-0,01; 0,21)	n/d	NIE

\*wyniki przedstawiono dla chorych z wynikiem  $\geq 0,35$  na początku badania

\*\*dla oceny funkcjonowania fizycznego przyjęto wartości N przedstawione w tabeli powyżej; ze względu na fakt, iż dla oceny pozostałych domen (poza ograniczeniem w pełnieniu ról) te same wartości N umożliwiały dokładne obliczenie „n” na podstawie podanych odsetków, przyjęto liczebność grup analogiczną jak dla oceny funkcjonowania fizycznego; dane dotyczące istotności statystycznej różnic między grupami zweryfikowano z informacjami przedstawionymi przez autorów badania, jednak obliczenia własne należy interpretować z ostrożnością

\*\*\*dla oceny PCS przyjęto wartości N przedstawione przez autorów publikacji *Strand 2019* na fig. 3A; ze względu na fakt, iż dla oceny MCS i domen oceniających ograniczenie w pełnieniu ról te same wartości N umożliwiały dokładne obliczenie „n” na podstawie podanych odsetków, przyjęto liczebność grup analogiczną jak dla oceny PCS; dane dotyczące istotności statystycznej różnic między grupami zweryfikowano z informacjami przedstawionymi przez autorów badania, jednak obliczenia własne należy interpretować z ostrożnością

^przedstawiono liczebność (N) dla populacji z pełnej analizy, jednak jak zaznaczają autorzy publikacji *Strand 2019*, liczba chorych, dla których dostępne były dane na początku badania może być niższa, z tego powodu odstąpiono od przeliczania wartości n i OR/RD (95% CI), a przedstawiono jedynie informacje na temat istotności statystycznej różnic między grupami wskazane przez autorów badania i wartości NNT

^^przyjęto wartości N przedstawione przez autorów publikacji *Strand 2019* na fig. 4B

## 4.1.5. Ocena aktywności choroby

### 4.1.5.1. Zmiana oceny aktywności choroby względem wartości początkowych

Ocenę zmiany aktywności choroby w badaniu *OPAL Broaden* mierzono za pomocą wskaźnika DAS28-CRP, wskaźnika PASDAS, DAPSA oraz CPDAI, przy czym dla każdego z ww. wskaźników wyższy wynik oznacza większą aktywność choroby.

U chorych poddanych terapii adalimumabem w porównaniu z grupą stosującą PLC±ksLMPCh odnotowano większą redukcję aktywności choroby według wszystkich zastosowanych wskaźników oceny. Różnice między grupami były istotne statystycznie, na korzyść badanej interwencji.

W czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* zaobserwowano wyższą redukcję wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego i przez lekarza w grupie chorych stosujących adalimumab w porównaniu z grupą kontrolną. Dla obu punktów końcowych różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść badanej interwencji).

W badaniu *Genovese 2007* po 3 miesiącach terapii zmiana wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego wynosiła średnio -14,8 i -0,4, odpowiednio dla grupy badanej i kontrolnej. W badaniu *Genovese 2007* oceniano także średnią zmianę wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza względem wartości otrzymanej na początku badania. Zaobserwowana zmiana wyniku wynosiła -21,4 i -9,7, odpowiednio dla grup badanej i kontrolnej. W obu przypadkach różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13.**  
**Zmiana oceny aktywności choroby względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
<b>Aktywność choroby wg DAS28-CRP</b>							
<i>OPAL Broaden (Mease 2017, Helliwell 2018)</i>	3 mies.	-1,51 (0,10) <sup>^</sup>	99*	-0,77 (0,11) <sup>^</sup>	101*	-0,7 (-1,0; -0,5) <sup>**</sup>	TAK p<0,001 <sup>^</sup>

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
<b>Aktywność choroby wg wskaźnika PASDAS</b>							
<i>OPAL Broaden (Helliwell 2018)</i>	3 mies.	-2,17 (0,14)	98*	-1,21 (0,15)	99*	-0,96 (b/d) <sup>^^</sup>	TAK p<0,001 <sup>^</sup>
<b>Aktywność choroby wg wskaźnika DAPSA</b>							
<i>OPAL Broaden (Helliwell 2018)</i>	3 mies.	-19,30 (1,77)	98*	-13,79 (1,82)	101*	-5,51 (b/d) <sup>^^</sup>	TAK p≤0,05 <sup>^</sup>
<b>Aktywność choroby wg wskaźnika CPDAI</b>							
<i>OPAL Broaden (Helliwell 2018)</i>	3 mies.	-3,1 (0,34)	74***	-2,2 (0,36)	78***	-0,90 (b/d) <sup>^^</sup>	TAK p≤0,05 <sup>^</sup>
<b>Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego na podstawie skali VAS [mm]</b>							
<i>OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)</i>	3 mies.	-21,47 (2,33) <sup>#</sup>	101 <sup>##</sup>	-11,40 (2,44) <sup>#</sup>	102 <sup>##</sup>	-10,1 (-16,0; -4,1) <sup>**</sup>	TAK p<0,001 <sup>#</sup>
<i>Genovese 2007</i>		-14,8 (24,5) <sup>^^^</sup>	51	-0,4 (24,9) <sup>^^^</sup>	49	-14,40 (-24,09; -4,71) <sup>°</sup>	TAK p=0,004 <sup>°°</sup>
<b>Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza na podstawie skali VAS [mm]</b>							
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	-29,1 (b/d) <sup>##</sup>	106	-22,3 (b/d) <sup>##</sup>	105	-6,8 (-12,1; -1,5) <sup>**</sup>	TAK
<i>Genovese 2007</i>		-21,4 (22,4) <sup>^^^</sup>	51	-9,7 (18,2) <sup>^^^</sup>	49	-11,70 (-19,69; -3,71) <sup>°</sup>	TAK p=0,005 <sup>°°</sup>

\*wyniki przedstawiono dla chorych, dla których dostępne były dane

\*\*wartości przedstawione przez autorów publikacji *Mease 2017*

\*\*\*wyniki przedstawiono dla chorych z BSA ≥3% na początku badania

<sup>^</sup>dokładne wartości LSM (SE) / p-wartości uzupełniono na podstawie publikacji *Helliwell 2018*

<sup>^^</sup>obliczenia własne

<sup>^^^</sup>wynik przedstawiony jako średnia (SD)

<sup>°</sup>MD wskazano na podstawie obliczeń własnych

<sup>°°</sup>p-wartość podana przez autorów publikacji

<sup>#</sup>biorąc pod uwagę, iż w publikacji nadrzędnej *Mease 2017* wartości LSM (SE) przedstawiono na wykresie, co wiąże się z możliwością wystąpienia błędów przy ich odczycie, wyniki przedstawiono na podstawie publikacji *Strand 2019* (na podstawie publikacji *Strand 2019* przedstawiono także p-wartości)

<sup>##</sup>wartości odczytane z wykresu, ze względu na niską czytelność wartości SE na wykresie w 3. miesiącu badania, odstąpiono od ich przedstawienia

<sup>###</sup>przyjęto wartości N przedstawione przez autorów publikacji *Strand 2019* na fig. 1A

#### 4.1.5.2. Częstość występowania określonej aktywności choroby

Wykazano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do częstości występowania minimalnej aktywności choroby oraz odpowiedzi według wskaźnika PASDAS. MDA odnotowano u 25,5% chorych poddanych leczeniu adalimumabem i 6,7% chorych z grupy kontrolnej, natomiast odpowiedź wg wskaźnika PASDAS u 24,5% chorych z grupy badanej i 5,0% chorych z grupy PLC±ksLMPCh.



W czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* wykazano, iż u znamiennego statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy badanej niż z grupy kontrolnej wystąpiła zmiana wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego względem wartości początkowych  $\geq$ MCID, tj.  $\geq 10$  mm na skali VAS. Niska wartość parametru NNT równa 8 świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe dane uwzględniono w tabeli poniżej.

**Tabela 14.**  
**Częstość występowania określonej aktywności choroby**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA± ksLMPCh		PLC± ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Minimalna aktywność choroby</b>									
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	27 (25,5)	106	7 (6,7)	105	4,78 (1,98; 11,57)	0,19 (0,09; 0,28)	6 (4; 12)	TAK
<b>Odpowiedź wg PASDAS***</b>									
<i>OPAL Broaden (Helliwell 2018)</i>	3 mies.	25 (24,5)**	102*	5 (5,0)**	101*	6,23 (2,28; 17,05)	0,20 (0,10; 0,29)	5 (4; 10)	TAK
<b>Zmiana wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego względem wartości początkowych <math>\geq</math>MCID</b>									
<i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i>	3 mies.	60 (59,4)	101 <sup>^</sup>	46 (45,1)*	102 <sup>^</sup>	1,78 (1,02; 3,11)	0,14 (0,01; 0,28)	8 (4; 100)	TAK

\*wyniki przedstawiono dla chorych z PASDAS  $\geq 3,2$  na początku badania

\*\*wartości odczytane z wykresu

\*\*\*analiza *post-hoc*

<sup>^</sup>przyjęto wartości N przedstawione przez autorów publikacji *Strand 2019* na fig. 1A; dane dotyczące istotności statystycznej różnic między grupami zweryfikowano z informacjami przedstawionymi przez autorów badania, jednak obliczenia własne należy interpretować z ostrożnością

#### 4.1.6. Ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*)

##### 4.1.6.1. Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych względem wartości początkowych

Ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych na podstawie wskaźnika LEI oraz na podstawie kryteriów SPARCC wykazała, iż u chorych z wynikiem  $>0$  pkt na początku badania większą redukcję wyników odnotowano u chorych z grupy badanej niż kontrolnej, co świadczy o korzyści terapii adalimumabem. W przypadku oceny na podstawie wskaźnika LEI różnica między grupami była znamienno statystycznie (na korzyść badanej interwencji).

Odnotowana w badaniu *Genovese 2007* średnia zmiana nasilenia zapalenia przyczepów ścięgnistych po 3 miesiącach terapii względem wartości początkowych w grupie badanej i kontrolnej wynosiła odpowiednio -0,5 i -0,2 pkt. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (według p-wartości wskazanej przez autorów badania).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 15.**  
**Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku wskaźnika LEI względem wartości początkowych							
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	-1,1 (0,2)	73*	-0,4 (0,2)	63*	-0,7 (-1,2; -0,1)**	TAK
Zmiana wyniku wg kryteriów SPARCC							
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	-1,9 (0,4)	79*	-1,2 (0,4)	78*	-0,7 (-1,6; 0,2)**	NIE
Zmiana nasilenia zapalenia przyczepów ścięgnistych względem wartości początkowych							
<i>Genovese 2007</i>	3 mies.	-0,5 (b/d)***	51	-0,2 (b/d)***	49	-0,3 (b/d)^	NIE p>0,05^^

\*wyniki przedstawiono dla chorych z wynikiem >0 pkt na początku badania

\*\*wartości przedstawione przez autorów badania

\*\*\*wynik przedstawiony jako średnia (SD)

^MD wskazano na podstawie obliczeń własnych

^^p-wartość podana przez autorów publikacji

#### 4.1.6.2. Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych

U większego odsetka chorych z grupy badanej (47,4%) niż kontrolnej (21,5%) nie wykazano zapalenia przyczepów ścięgnistych w czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden*, które to oceniano u chorych z wynikiem wskaźnika LEI >0 pkt na początku badania. Różnica między grupami była istotna statystycznie, a niska wartość NNT (tj. 4) świadczy o dużej sile interwencji.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

**Tabela 16.**  
**Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N*	n (%)	N*				
Brak zapalenia przyczepów ścięgnistych**									

Badanie (publikacja)	OBS	ADA± ksLMPCh		PLC± ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N*	n (%)	N*				
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	36 (47,4)	76	14 (21,5)	65	3,28 (1,56; 6,89)	0,26 (0,11; 0,41)	4 (3; 10)	TAK

\*wyniki przedstawiono dla chorych z wynikiem LEI >0 pkt na początku badania

\*\*analiza *post-hoc*

#### 4.1.7. Ocena zapalenia palców (*dactylitis*)

##### 4.1.7.1. Zmiana oceny zapalenia palców względem wartości początkowych

Ocena zmiany wyniku w skali DSS względem wartości początkowych przeprowadzona wśród chorych z wynikiem >0 pkt w skali DSS na początku badania wykazała, iż w czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* zaobserwowano większą redukcję wyniku w grupie badanej niż kontrolnej, co świadczy na korzyść adalimumabu. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Po 3 miesiącach badania *Genovese 2007* zaobserwowana średnia zmiana nasilenia zapalenia palców względem wartości początkowych wynosiła -2,4 pkt dla grupy stosującej ADA oraz -1,4 pkt dla grupy kontrolnej. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (według p-wartości wskazanej przez autorów badania).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 17.**

##### Zmiana oceny zapalenia palców względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
<b>Zmiana wyniku w skali DSS względem wartości początkowych</b>							
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	-4,0 (1,0)	56*	-2,0 (1,1)	55*	-2,0 (-4,4; 0,4)**	NIE
<b>Zmiana nasilenia zapalenia palców względem wartości początkowych</b>							
<i>Genovese 2007</i>	3 mies.	-2,4 (b/d)***	51	-1,4 (b/d)***	49	-1,00 (b/d)^	NIE p>0,05^^

\*wyniki przedstawiono dla chorych z wynikiem DSS >0 pkt na początku badania

\*\*wartości przedstawione przez autorów badania

\*\*\*wynik przedstawiony jako średnia (SD)

^MD wskazano na podstawie obliczeń własnych

^^p-wartość podana przez autorów publikacji

#### 4.1.7.2. Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia palców

Ustąpienie zapalenia palców oceniane u chorych z wynikiem >0 pkt w skali DSS na początku badania *OPAL Broaden* wykazano u wyższego odsetka chorych w grupie leczonej adalimumabem (46,6%) niż w grupie kontrolnej (32,8%). Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 18.**  
**Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia palców**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA± ksLMPCh		PLC± ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N*	n (%)	N*			
Brak zapalenia palców**								
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	27 (46,6)	58	19 (32,8)	58	1,79 (0,84; 3,80)	0,14 (-0,04; 0,31)	NIE

\*wyniki przedstawiono dla chorych z wynikiem DSS >0 pkt na początku badania

\*\*analiza *post-hoc*

#### 4.1.8. Liczba opuchniętych i tkliwych stawów

W czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* liczba opuchniętych i tkliwych stawów uległa większej redukcji w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść badanej interwencji) odnotowano jednak tylko w przypadku oceny pierwszego z wyżej wymienionych punktów końcowych.

W badaniu *Genovese 2007* średnia zmiana liczby obrzękniętych stawów względem wartości początkowych była większa dla grupy stosującej ADA niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio -5,7 i -1,9. Średnia zmiana liczby bolesnych stawów względem wartości początkowych dla grupy stosującej ADA także była większa niż w grupie kontrolnej (wynosiła odpowiednio -9,7 i -6,2). W obu przypadkach, zaobserwowane różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 19.**  
**Zmiana liczby opuchniętych i tkliwych stawów względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
<b>Liczba opuchniętych stawów</b>							
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	-6,51 (b/d)*	106	-4,76 (b/d)*	105	-1,8 (-3,3; -0,2)**	TAK
<i>Genovese 2007</i>		-5,7 (13,7)***	51	-1,9 (11,5)***	49	-3,80 (-8,75; 1,15)^	NIE p=0,140^^
<b>Liczba tkliwych stawów</b>							
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	-7,62 (b/d)*	106	-6,88 (b/d)*	105	-0,7 (-3,5; 2,0)**	NIE
<i>Genovese 2007</i>		-9,7 (17,3)***	51	-6,2 (10,3)***	49	-3,50 (-9,06; 2,06)^	NIE p=0,231^^

\*wartości odczytane z wykresu, ze względu na niską czytelność wartości SE na wykresie w 3. miesiącu badania, odstąpiono od ich przedstawienia

\*\*wartości przedstawione przez autorów badania

\*\*\*wynik przedstawiony jako średnia (SD)

^MD (95% CI) wskazano na podstawie obliczeń własnych

^^p-wartość podana przez autorów publikacji

## 4.1.9. Ocena stanu stawów i skóry przez chorego

### 4.1.9.1. Zmiana oceny stawów i skóry względem wartości początkowych

Ocena stanu stawów i skóry na podstawie skali PGJS wykazała wyższą redukcję wyniku względem wartości z początku badania w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice między grupami były znamienne statystycznie (na korzyść badanej interwencji) dla każdej z 3 ocenianych domen (zapalenie stawów i łuszczyca, zapalenie stawów, łuszczyca).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20.**  
**Zmiana oceny stawów i skóry względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
<b>Zmiana wyniku w skali PGJS względem wartości początkowych [mm]</b>								
<i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i>	3 mies.	Zapalenie stawów i łuszczyca	-25,91 (2,34)	101*	-13,00 (2,48)	102*	-12,91 (b/d)**	TAK p<0,001
		Zapalenie stawów	-26,11 (2,45)	101*	-14,82 (2,59)	102*	-11,29 (b/d)**	TAK p<0,001
		Łuszczyca	-23,44 (2,49)	101*	-10,64 (2,62)	102*	-12,80 (b/d)**	TAK p<0,001

\*przyjęto wartości N przedstawione przez autorów publikacji *Strand 2019* na fig. 1C

\*\*obliczenia własne

#### 4.1.9.2. Częstość występowania zmiany w ocenie stawów i skóry

W czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* u istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy ADA±ksLMPCh w porównaniu z grupą kontrolną wystąpiła zmiana wyniku w skali PGJS ≥MCID względem wartości początkowych, tj. ≥10 mm na skali VAS. Niska wartość parametru NNT równa 4 świadczy o dużej sile badanej interwencji.

W badaniu *Genovese 2007* „brak” lub „minimalną” aktywność łuszczycy według oceny lekarza zaobserwowano u 13 (40,6%) chorych z grupy ADA i u 2 (6,7%) chorych z grupy kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Niska wartość parametru NNT wynosząca 3 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21.**

#### Częstość występowania zmiany w ocenie stawów i skóry

Badanie (publikacja)	OBS	ADA± ksLMPCh		PLC± ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zmiana wyniku w skali PGJS względem wartości początkowych ≥MCID</b>									
<i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i>	3 mies.	71 (70,3)*	101*	44 (43,1)*	102*	3,12 (1,75; 5,57)	0,27 (0,14; 0,40)	4 (3; 8)	TAK
<b>„Brak” lub „minimalna” aktywność łuszczycy według oceny lekarza</b>									
<i>Genovese 2007</i>	3 mies.	13 (40,6)	32	2 (6,7)	30	9,58 (1,94; 47,38)	0,34 (0,15; 0,53)	3 (2; 7)	TAK

\*przyjęto wartości N przedstawione przez autorów publikacji *Strand 2019* na fig. 1C; dane dotyczące istotności statystycznej różnic między grupami zweryfikowano z informacjami przedstawionymi przez autorów badania, jednak obliczenia własne należy interpretować z ostrożnością

#### 4.1.10. Ocena zmian docelowych

W badaniu *Genovese 2007* średnia zmiana wyniku oceny zmian docelowych po 3 miesiącach leczenia wynosiła -3,7 pkt i -0,3 pkt, odpowiednio dla grupy badanej i kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej).

Poniżej zamieszczona tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

**Tabela 22.**

#### Zmiana wyniku oceny zmian docelowych względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku oceny zmian docelowych względem wartości początkowych							
<i>Genovese 2007</i>	12 tyg.	-3,7 (3,3)	32	-0,3 (3,1)	30	-3,40 (-4,99; -1,81)	TAK p≤0,001*

\*p-wartość podana przez autorów publikacji

## 4.1.11. Ocena nasilenia zmęczenia

### 4.1.11.1. Zmiana oceny zmęczenia względem wartości początkowych

W badaniu *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* stopień nasilenia zmęczenia oceniano na podstawie skali FACIT-F, gdzie wyższy wynik oznacza mniejsze zmęczenie chorego.

W czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami w odniesieniu do poprawy wyniku w skali FACIT-F świadcząca na korzyść terapii adalimumabem zarówno dla wyniku ogółem, jak i oceniającego wpływ terapii na doświadczenie zmęczenia (percepcję i stopień nasilenia) oraz na codzienne funkcjonowanie.

W czasie 3 miesięcy badania *Genovese 2007* zaobserwowano podobną zmianę wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych w obu rozważanych grupach chorych (w grupie ADA wynosiła ona 2,6 pkt, a w grupie kontrolnej 2,3 pkt). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23.**  
**Zmiana oceny zmęczenia względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych								
<i>OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)</i>	3 mies.	Wynik ogółem	6,0 (0,87)***	101*	3,3 (0,91)***	102*	2,6 (0,5; 4,8)**	TAK p≤0,05***
<i>Genovese 2007</i>			2,6 (7,1)#	49	2,3 (6,7)#	46	0,30 (-2,48; 3,08)##	NIE p=0,783## #
<i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i>		Wpływ na doświadczenie zmęczenia	2,9 (0,39)	106^	1,6 (0,41)	105^	1,30 (b/d)^^	TAK p<0,01

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
		Wpływ na codzienne funkcjonowanie	3,2 (0,53)	106 <sup>^</sup>	1,8 (0,56)	105 <sup>^</sup>	1,40 (b/d) <sup>^^</sup>	TAK p≤0,05 <sup>***</sup>

\*wyniki przedstawiono dla chorych, dla których dostępne były dane

\*\*wartości przedstawione przez autorów publikacji *Mease 2017*

\*\*\*dokładne wartości SE / p-wartości uzupełniono na podstawie publikacji *Strand 2019*

#wynik przedstawiony jako średnia (SD)

##MD (95% CI) wskazano na podstawie obliczeń własnych

###p-wartość podana przez autorów publikacji

<sup>^</sup>przedstawiono liczebność dla populacji ocenianej w ramach pełnej analizy, jednak jak zaznaczają autorzy publikacji *Strand 2019*, liczba chorych, dla których dostępne były dane na początku badania może być niższa

<sup>^^</sup>obliczenia własne

#### 4.1.11.2. Częstość występowania zmiany w ocenie zmęczenia

W czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* u wyższego odsetka chorych z grupy stosującej ADA±ksLMPCh w porównaniu z grupą kontrolną wystąpiła zmiana wyniku ogólnego w skali FACIT-F względem wartości początkowych  $\geq$ MCID, tj.  $\geq 4$  pkt oraz uzyskano wynik ogólny w skali FACIT-F wynoszący  $\geq$ wartości normatywne, tj.  $\geq 40,1$  pkt. W przypadku drugiego z wyżej wymienionych punktów końcowych różnica między grupami była istotna statystycznie (wartość NNT wyniosła 6 co świadczy o dużej sile badanej interwencji).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24.**  
**Częstość występowania zmiany w ocenie zmęczenia**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zmiana wyniku ogólnego w skali FACIT-F względem wartości początkowych <math>\geq</math>MCID</b>									
<i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i>	3 mies.	53 (52,5)	101*	41 (40,2)	102*	1,64 (0,94; 2,86)	0,12 (-0,01; 0,26)	n/d	NIE
<b>Wynik w kwestionariuszu FACIT-F <math>\geq</math>wartości normatywne</b>									
<i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i>	3 mies.	41 (40,6)	101*	24 (23,5)	102*	2,22 (1,21; 4,07)	0,17 (0,04; 0,30)	6 (4; 25)	TAK

\*przyjęto wartości N przedstawione przez autorów publikacji *Strand 2019* na fig. 4A; dane dotyczące istotności statystycznej różnic między grupami zweryfikowano z informacjami przedstawionymi przez autorów badania, jednak obliczenia własne należy interpretować z ostrożnością

#### 4.1.12. Ocena nasilenia bólu



#### 4.1.12.1. Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS względem wartości początkowych

W badaniu *OPAL Broaden* w grupie badanej odnotowano istotnie statystycznie wyższą redukcję nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS w porównaniu z grupą kontrolną.

Odnotowana w badaniu *Genovese 2007* średnia zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS po 3 miesiącach badania wynosiła -15,4 (obniżenie nasilenia bólu) w grupie ADA i 0,2 w grupie kontrolnej (wzrost nasilenia bólu). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**

#### Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS względem wartości początkowych [mm]							
<i>OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)</i>	3 mies.	-21,87 (2,39)*	100***	-10,22 (2,50)*	102***	-11,7 (-17,7; -5,6)**	TAK p<0,001*
<i>Genovese 2007</i>		-15,4 (25,6)^	51	0,2 (23,1)^	49	-15,60 (-25,15; -6,05)^^	TAK p=0,002^^^

\*biorąc pod uwagę, iż w publikacji nadrzędnej *Mease 2017* wartości LSM (SE) przedstawiono na wykresie, co wiąże się z możliwością wystąpienia błędu przy ich odczycie, wyniki przedstawiono na podstawie publikacji *Strand 2019* (na podstawie publikacji *Strand 2019* przedstawiono także p-wartości)

\*\*wartości przedstawione przez autorów badania

\*\*\*przyjęto wartości N przedstawione przez autorów publikacji *Strand 2019* na fig. 1B

^wynik przedstawiony jako średnia (SD)

^^MD (95% CI) wskazano na podstawie obliczeń własnych

^^^p-wartość podana przez autorów publikacji

#### 4.1.12.2. Częstość występowania zmiany nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS

U istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy badanej w porównaniu z grupą stosującą PLC±ksLMPCh wystąpiła zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS względem wartości początkowych  $\geq$ MCID, tj.  $\geq 10$  mm na skali VAS. Niska wartość parametru NNT wynosząca 6 świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 26.**

**Częstość występowania zmiany nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA± ksLMPCh		PLC± ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS względem wartości początkowych ≥MCID</b>									
<i>OPAL Broaden (Strand 2019)</i>	3 mies.	61 (61,0)*	100*	44 (43,1)*	102*	2,06 (1,18; 3,61)	0,18 (0,04; 0,31)	6 (4; 25)	TAK

\*przyjęto wartości N przedstawione przez autorów publikacji *Strand 2019* na fig. 1B; dane dotyczące istotności statystycznej różnic między grupami zweryfikowano z informacjami przedstawionymi przez autorów badania, jednak obliczenia własne należy interpretować z ostrożnością

### 4.1.13. Stężenie CRP

U chorych stosujących adalimumab w czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* odnotowano znamienne statystycznie większą redukcję stężenia hsCRP niż w grupie PLC±ksLMPCh.

W badaniu *Genovese 2007* analizowano zmianę stężenia CRP po 3 miesiącach leczenia względem wartości otrzymanej na początku badania. W grupie stosującej ADA zanotowano większy spadek stężenia (-0,5 mg/dl) niż w grupie kontrolnej (0,0 mg/dl). Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 27.**

**Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
<b>Stężenie hsCRP [mg/l]</b>							
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	-7,91 (b/d)*	106	-0,90 (b/d)*	105	-7,0 (-9,1; -4,9)**	TAK
<b>Stężenie CRP [mg/dl]</b>							
<i>Genovese 2007</i>	3 mies.	-0,5 (1,2)***	51	0,0 (1,4)***	49	-0,50 (-1,01; 0,01)^	NIE p=0,051^^

\*wartości odczytane z wykresu, ze względu na niską czytelność wartości SE na wykresie w 3. miesiącu badania, odstąpiono od ich przedstawienia

\*\*wartości przedstawione przez autorów badania

\*\*\*wynik przedstawiony jako średnia (SD)

^MD (95% CI) wskazano na podstawie obliczeń własnych

^^p-wartość podana przez autorów publikacji

---

## 4.2. Ocena skuteczności terapii adalimumabem na podstawie wyników z otwartej fazy przedłużonej badania *Genovese 2007* (populacja A)

W badaniu *Genovese 2007* chorzy, którzy ukończyli 12.-tygodniową podwójnie zaślepioną fazę badania mogli kontynuować stosowanie terapii ADA przez kolejne 12 tygodni w ramach otwartej fazy przedłużonej. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla chorych z badania *Genovese 2007*, którzy stosowali terapię ADA łącznie przez 24 tygodnie.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;
- ⊕ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC;
- ⊕ jakość życia;
- ⊕ aktywność choroby;
- ⊕ liczba obrzękniętych i bolesnych stawów;
- ⊕ ocena zmian docelowych;
- ⊕ aktywność łuszczycy;
- ⊕ ocena nasilenia bólu;
- ⊕ ocena nasilenia zmęczenia;
- ⊕ stężenie CRP.

Poniższe podrozdziały przedstawiają szczegółowe wyniki.

### 4.2.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR

Po 3 miesiącach terapii ADA odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 wystąpiła w badaniu *Genovese 2007* odpowiednio u około 39%, 26% i 14% chorych. U chorych kontynuujących stosowanie ADA przez kolejne 12 tygodni odnotowano wzrost częstości występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 (odsetek wzrósł do odpowiednio około 65%, 43% i 28% chorych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 28.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			n (%)	N
Genovese 2007	24 tyg.	Odpowiedź ACR20	33* (64,7)	51
		Odpowiedź ACR50	22* (43,1)	
		Odpowiedź ACR70	14* (27,5)	

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

### 4.2.2. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC

W badaniu *Genovese 2007* w 24 tyg. stosowania terapii ADA odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC zaobserwowano u 38 (74,5%) chorych. W porównaniu z wynikiem uzyskanym po 3 miesiącach badania (tj. 51,0% chorych stosujących ADA), w 24 tyg. stosowania terapii ADA odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC był znacznie wyższy, co oznacza wzrost skuteczności terapii wraz z wydłużeniem czasu jej trwania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			n (%)	N
Genovese 2007	24 tyg.	Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC	38 (74,5)	51

### 4.2.3. Jakość życia

Po upływie 24 tyg. badania *Genovese 2007*, odnotowane średnie zmiany w wynikach kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych wynosiły 8,6 i 1,9 odpowiednio dla podskali oceniającej stan fizyczny i podskali oceniającej stan psychiczny chorego. Można zauważyć wzrost skuteczności stosowanej terapii wraz z wydłużeniem czasu jej trwania, gdyż po 3 miesiącach terapii ADA zmiany te wynosiły odpowiednio 5,7 pkt i 1,1 pkt.

Po 24 tygodniach terapii ADA średnia zmiana wyniku wskaźnika DLQI względem wartości początkowych wynosiła -3,5 pkt. Dla porównania po 3 miesiącach terapii u chorych

stosujących ADA zmiana ta wynosiła -3,4 pkt. Wskazuje to na utrzymującą się skuteczność terapii ADA w zakresie zmiany wyniku wskaźnika DLQI.

Po 3 miesiącach terapii ADA średnia zmiana nasilenia niepełnosprawności według kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych wynosiła -0,3 pkt. Po kolejnych 12 tygodniach terapii ADA zmiana ta wynosiła nadal -0,3 pkt. Oznacza to utrzymanie skuteczności terapii ADA w odniesieniu do zmiany nasilenia niepełnosprawności.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 30.**  
**Zmiana jakości życia względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			Średnia (SD)	N
<b>Kwestionariusz SF-36</b>				
<i>Genovese 2007</i>	24 tyg.	Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych – podskala oceniająca stan fizyczny (PCS)	8,6 (7,4)	50
		Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych – podskala oceniająca stan psychiczny (MCS)	1,9 (8,2)	
<b>Wskaźnik DLQI</b>				
<i>Genovese 2007</i>	24 tyg.	Zmiana wyniku wskaźnika DLQI względem wartości początkowych	-3,5 (5,1)	32
<b>Kwestionariusz HAQ-DI</b>				
<i>Genovese 2007</i>	24 tyg.	Zmiana nasilenia niepełnosprawności według kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych	-0,3 (0,5)	51

#### 4.2.4. Aktywność choroby

Po 3 miesiącach terapii ADA średnia zmiana wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego względem wartości początkowych wynosiła -14,8 zaś po 24 tygodniach terapii średnia zmiana wynosiła -20,6. Również w przypadku oceny prowadzonej przez lekarza w przypadku chorych kontynuujących stosowanie ADA przez kolejne 12 tygodni wykazano większą średnią zmianę wyniku ogólnej oceny aktywności choroby po 24 tygodniach terapii (-33,5) niż w przypadku oceny po 3 miesiącach (-21,4). Oznacza to wzrost skuteczności stosowanej terapii wraz z wydłużeniem czasu jej trwania.

Tabela poniżej prezentuje dokładne wyniki.

**Tabela 31.**

**Zmiana wyniku ogólnej oceny aktywności choroby względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			Średnia (SD)	N
Ogólna ocena aktywności choroby na podstawie wyniku w skali VAS [0-100 mm]				
Genovese 2007	24 tyg.	Zmiana wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego względem wartości początkowych	-20,6 (24,0)	51
		Zmiana wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza względem wartości początkowych	-33,5 (19,5)	

#### 4.2.5. Liczba obrzękniętych i bolesnych stawów

W badaniu *Genovese 2007* u chorych kontynuujących stosowanie ADA średnia zmiana liczby obrzękniętych stawów względem wartości początkowych odnotowana w 24 tyg. badania wynosiła -9,1. Dla porównania średnia zmiana liczby obrzękniętych stawów wykazana u chorych stosujących ADA w 3 miesiącu badania wynosiła -5,7. W przypadku zmiany liczby bolesnych stawów względem wartości początkowych, zanotowana w 24 tyg. badania *Genovese 2007* średnia zmiana ich liczby wyniosła -15,7. W odniesieniu do wartości odnotowanej po 3 miesiącach badania wynoszącej -9,7, można stwierdzić, że po kolejnych 12 tygodniach terapii ADA skuteczność leczenia w odniesieniu zmniejszenia liczby bolesnych stawów zwiększyła się.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 32.**

**Zmiana liczby obrzękniętych i bolesnych stawów względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			Średnia (SD)	N
Genovese 2007	24 tyg.	Zmiana liczby obrzękniętych stawów względem wartości początkowych	-9,1 (11,3)	51
		Zmiana liczby bolesnych stawów względem wartości początkowych	-15,7 (17,0)	

#### 4.2.6. Ocena zmian docelowych

Średnia zmiana względem wartości początkowych wyniku oceny zmian docelowych zaobserwowana w 24 tyg. badania *Genovese 2007* wynosiła -4,5 pkt. Dla porównania po 3 miesiącach terapii ADA średnia zmiana wyniku oceny zmian docelowych wynosiła -3,7 pkt. Wskazuje to na wzrost skuteczności terapii ADA wraz wydłużeniem czasu trwania leczenia.

Tabela zamieszczona niżej zawiera dokładne dane.

**Tabela 33.**

**Zmiana wyniku oceny zmian docelowych względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			Średnia (SD)	N
<i>Genovese 2007</i>	24 tyg.	Zmiana wyniku oceny zmian docelowych względem wartości początkowych	-4,5 (3,3)	32

### 4.2.7. Aktywność łuszczycy

„Brak” lub „minimalną” aktywność łuszczycy w 24 tyg. badania *Genovese 2007* zaobserwowano u 18 (56,3%) chorych z grupy stosującej ADA, co w porównaniu do wyniku otrzymanego po 3 miesiącach badania (40,6% chorych) oznacza wzrost skuteczności stosowanej terapii w odniesieniu do rozważanego punktu końcowego.

Poniżej zaprezentowana tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 34.**

**Częstość występowania braku lub minimalnej aktywności łuszczycy według oceny lekarza**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			n (%)	N
<i>Genovese 2007</i>	24 tyg.	„Brak” lub „minimalna” aktywność łuszczycy według oceny lekarza	18 (56,3)	32

### 4.2.8. Ocena nasilenia bólu

Po 3 miesiącach badania *Genovese 2007* średnia zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego względem wartości początkowych wyniosła w grupie ADA -15,4. U chorych kontynuujących stosowanie ADA przez kolejne 12 tygodni średnia zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego względem wartości początkowych wyniosła -19,6. Porównując oba wyniki, można wywnioskować, że nasilenie bólu w grupie chorych stosujących ADA uległo dalszemu obniżeniu wraz z wydłużeniem czasu stosowania ADA.

Zamieszczona poniżej tabela prezentuje szczegółowe dane.

**Tabela 35.**  
**Zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			Średnia (SD)	N
<i>Genovese 2007</i>	24 tyg.	Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS względem wartości początkowych [0-100 mm]	-19,6 (25,4)	51

#### 4.2.9. Ocena nasilenia zmęczenia

Średnia zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F względem wartości początkowych w 24 tyg. badania *Genovese 2007* wynosiła 2,9 pkt, co w porównaniu do wyniku otrzymanego po 3 miesiącach badania (2,6 pkt) oznacza wzrost skuteczności terapii ADA dla tego punktu końcowego.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 36.**  
**Zmiana wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			Średnia (SD)	N
<i>Genovese 2007</i>	24 tyg.	Zmiana wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych	2,9 (8,0)	50

#### 4.2.10. Stężenie CRP

Średnia zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych zanotowana w 24 tyg. badania *Genovese 2007* wynosiła -0,5 mg/dl. W odniesieniu do zmiany zanotowanej po 3 miesiącach badania (także wynoszącej -0,5 mg/dl) odnotowano utrzymanie skuteczności ADA.

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 37.**  
**Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			Średnia (SD)	N
<i>Genovese 2007</i>	24 tyg.	Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych [mg/dl]	-0,5 (0,8)	51



---

### **4.3. Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badania randomizowanego (populacja B)**

W populacji B analiza skuteczności adalimumabu względem ETA i względem INF została przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania *Atteno 2010*.

Ocenę przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20;
- ⊕ remisja kliniczna;
- ⊕ minimalna aktywność choroby;
- ⊕ jakość życia;
- ⊕ ocena w skali PASI;
- ⊕ liczba bolesnych stawów;
- ⊕ liczba obrzękniętych stawów.

Dla danych dychotomicznych do oceny istotności statystycznej różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń wykorzystano samodzielnie obliczony wskaźnik RD. W przypadku pozostałych punktów końcowych analizowanych w badaniu, autorzy przedstawili wyniki w postaci mediany (IQR), co wyklucza możliwość samodzielnego określenia istotności statystycznej różnic między grupami. Z uwagi na wątpliwości odnośnie wiarygodności wskazanej przez autorów badania istotności statystycznej dla różnic między grupami odstąpiono jednak w ramach niniejszej analizy od określania istotności statystycznej jedynie na podstawie p-wartości wskazanych przez autorów badania. W poszczególnych podrozdziałach dla danych punktów końcowych jedynie opisowo przeanalizowano możliwą istotność statyczną dla różnic między grupami na podstawie p-wartości wskazanej w badaniu oraz liczbowych różnic między grupami dla poszczególnych wyników.

W rozdziałach poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

#### **4.3.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20**

W badaniu *Atteno 2010* oceniano częstość występowania odpowiedzi na leczenia zgodnie z kryteriami ACR20 po 12 miesiącach leczenia.

---

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe dane.

#### 4.3.1.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 – ocena ADA względem ETA

W grupie chorych stosujących ADA odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 zanotowano wśród 24 (70,6%) z 34 chorych, natomiast w grupie chorych stosujących ETA odpowiedź wykazano u 26 (72,2%) z 36 chorych. Odnotowana różnica pomiędzy grupami była jednak nieistotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 38.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 – porównanie ADA względem ETA**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+ksLMPCh		ETA+ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Odpowiedź ACR20</b>								
<i>Atteno 2010</i>	12 mies.	24* (70,6)	34	26* (72,2)	36	0,92 (0,33; 2,60)	-0,02 (-0,23; 0,20)	NIE

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

#### 4.3.1.2. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 – ocena ADA względem INF

Wśród chorych, którzy stosowali ADA, odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 zanotowano wśród 24 (70,6%) z 34 chorych, natomiast wśród chorych, którzy przyjmowali ETA, odpowiedź wykazano u 23 (76,7%) z 30 chorych. Różnica pomiędzy grupami była jednak nieistotna statystycznie.

Dokładne dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 – porównanie ADA względem INF**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+ksLMPCh		INF+ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Odpowiedź ACR20</b>								
<i>Atteno 2010</i>	12 mies.	24* (70,6)	34	23*^ (76,7)	30	0,73 (0,24; 2,24)	-0,06 (-0,28; 0,15)	NIE

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

^w publikacji wskazano 75%

### 4.3.2. Remisja kliniczna

Remisję choroby zdefiniowano w badaniu jako brak (według lekarza) obrzękniętych i tkliwych stawów.

#### 4.3.2.1. Remisja kliniczna – ocena ADA względem ETA

W badaniu *Atteno 2010* nie zaobserwowano ani jednego przypadku wystąpienia remisji klinicznej – zarówno w grupie chorych stosujących ADA jaki i grupie chorych przyjmujących ETA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 40.**  
**Częstość występowania remisji klinicznej – porównanie ADA względem ETA**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+ksLMPCh		ETA+ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna								
<i>Atteno 2010</i>	12 mies.	0 (0,0)	34	0 (0,0)	36	n/o	0,000 (-0,05; 0,05)	NIE

#### 4.3.2.2. Remisja kliniczna – ocena ADA względem INF

Zarówno w grupie chorych przyjmujących ADA jak i w grupie chorych przyjmujących INF nie odnotowano po 12 miesiącach terapii żadnego przypadku remisji klinicznej.

Dokładne dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41.**  
**Częstość występowania remisji klinicznej – porównanie ADA względem INF**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+ksLMPCh		INF+ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna								
<i>Atteno 2010</i>	12 mies.	0 (0,0)	34	0 (0,0)	30	n/o	0,0000 (-0,06; 0,06)	NIE

### 4.3.3. Minimalna aktywność choroby

W ramach oceny skuteczności przeprowadzonej w analizowanym badaniu oceniano także występowanie minimalnej aktywności choroby w 12 miesiącu trwania badania, którą to definiowano zgodnie z poniższymi kryteriami:

- ⊕ brak opuchniętych stawów;
- ⊕ obecność nie więcej niż 2 bolesnych stawów związana z wartością wskaźnika HAQ-DI wynoszącą <0,5.

W analizowanym badaniu nie podano informacji dotyczącej osiągnięcia minimalnej aktywności choroby przez chorych z grupy stosującej INF+ksLMPCh. W związku z tym nie można jednoznacznie stwierdzić, czy w rozważanej grupie chorych nie zaobserwowano żadnego przypadku osiągnięcia minimalnej aktywności choroby, czy też autorzy publikacji nie przedstawili danych na ten temat.

Po 12 miesiącach terapii minimalna aktywność choroby wystąpiła w badaniu u 47,1% chorych w grupie ADA oraz u 72,2% chorych w grupie ETA. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej ETA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 42.**

**Częstość występowania minimalnej aktywności choroby – porównanie ADA względem ETA**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+ksLMPCh		ETA+ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Minimalna aktywność choroby*</b>									
<i>Atteno 2010</i>	12 mies.	16 (47,1)	34	26 (72,2)	36	0,34 (0,13; 0,92)	-0,25 (-0,47; -0,03)	4 (2; 33)	TAK

\*chorzy z grupy ETA osiągnęli minimalną aktywność choroby zgodną z definicją podaną w publikacji, natomiast w przypadku chorych z grupy ADA uwzględniono także chorych, którzy nie spełniali wszystkich kryteriów definicji minimalnej aktywności choroby

#### 4.3.4. Jakość życia

W badaniu *Atteno 2010* dokonano oceny jakości życia chorych związanej ze stanem zdrowia na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, który pozwala na dokonanie oceny funkcjonowania i stopnia niepełnosprawności. We wszystkich 3 grupach chorych rozważanych w badaniu, po 12 miesiącach stosowania przypisanej interwencji, zaobserwowano spadek wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem zanotowanego na początku badania, co wiąże się

ze znaczną poprawą stanu chorego i oznacza lepsze funkcjonowanie i mniejszy stopień niepełnosprawności.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

#### 4.3.4.1. Wynik kwestionariusza HAQ-DI – ocena ADA względem ETA

Na początku badania, w obu grupach, wynik kwestionariusza HAQ-DI wynosił 1,2 pkt. Po 12 miesiącach stosowania zaleconych interwencji stan chorych uległ wyraźnej poprawie. Zarówno w grupie przyjmującej ADA jak i grupie stosującej ETA wynik kwestionariusza HAQ-DI obniżył się do 0,1 pkt. Oznacza to, że w obu grupach odnotowano identyczne zmniejszenie wyniku kwestionariusza HAQ o 1,1 pkt. W badaniu nie obserwowano więc istotnej statycznie różnicy między grupami dla wyniku kwestionariusza HAQ po 12 miesiącach terapii. Również według p-wartości wskazanej przez autorów badania po 12 miesiącach terapii nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w odniesieniu do wyniku kwestionariusza HAQ-DI ( $p=0,60$ ). Jednocześnie jednak autorzy badania wskazują, iż chorzy przyjmujący ETA wykazali istotnie większe obniżenie wyniku kwestionariusza HAQ-DI niż chorzy w grupie ADA ( $p<0,002$ ). Tymczasem należy zauważyć, iż mediana dla wyniku kwestionariusza HAQ-DI w chwili rozpoczęcia badania była identyczna w grupach stosujących ADA i ETA (wynosiła 1,2 pkt), zaś po 12 miesiącach terapii mediana wyniku kwestionariusza HAQ-DI również była identyczna obu w grupach (wynosiła 0,1 pkt).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 43.**

#### Wynik kwestionariusza HAQ-DI – porównanie ADA względem ETA

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+ksLMPCh		ETA+ksLMPCh		Różnica median (95% CI)
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	
Wynik kwestionariusza HAQ-DI						
Atteno 2010	Początek badania	1,2 (0,3)	34	1,2 (0,4)	36	0,0 (b/d)
	12 mies.	0,1 (0,2)		0,1 (0,0)		0,0 (b/d)

#### 4.3.4.2. Wynik kwestionariusza HAQ-DI – ocena ADA względem INF

Na początku badania wynik kwestionariusza HAQ-DI w grupie chorych przyjmujących ADA + wynosił 1,2 pkt, a w grupie chorych stosujących INF 1,5 pkt. W obu grupach zanotowano znaczny spadek wartości wyniku kwestionariusza HAQ-DI po 12 miesiącach leczenia. Zarówno dla grupy chorych stosujących ADA, jak i grupy chorych przyjmujących INF wynik kwestionariusza obniżył się do 0,1 pkt. W badaniu nie obserwowano więc istotnej statycznie różnicy między grupami dla wyniku kwestionariusza HAQ po 12 miesiącach leczenia. Również według p-wartości wskazanej przez autorów badania po 12 miesiącach terapii nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w odniesieniu do wyniku kwestionariusza HAQ-DI (p=0,60).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 44.**  
**Wynik kwestionariusza HAQ-DI – porównanie ADA względem INF**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+ksLMPCh		INF+ksLMPCh		Różnica median (95% CI)
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	
Wynik kwestionariusza HAQ-DI						
<i>Atteno 2010</i>	Początek badania	1,2 (0,3)	34	1,5 (0,5)	30	-0,3 (b/d)
	12 mies.	0,1 (0,2)		0,1 (0,0)		0,0 (b/d)

#### 4.3.5. Ocena w skali PASI

Skala PASI jest wskaźnikiem uwzględniającym rozległość i nasilenie zmian skórnych.

##### 4.3.5.1. Ocena w skali PASI – ocena ADA względem ETA

Na początku badania, zanotowany wynik w skali PASI dla chorych z grupy stosującej ADA wynosił 18,0 pkt, a dla chorych z grupy przyjmującej ETA 26,0 pkt. W obu grupach, stwierdzono znaczne obniżenie wyniku w skali PASI po 12 miesiącach terapii. Odnotowany w badaniu wynik w skali PASI dla grupy chorych stosujących ADA i grupy chorych przyjmujących ETA wynosił odpowiednio 0,1 i 2,0 pkt, co oznacza, że zaobserwowany w czasie trwania badania spadek wyniku w skali PASI dla grupy ADA wynosił 17,9 pkt, a dla grupy ETA 24,0 pkt. (różnica median). W odniesieniu do różnic między grupami dla wyniku w skali PASI

uzyskanego po 12 miesiącach terapii, według autorów badania różnice te były istotne statystyczne ( $p < 0,01$ ). Analizując uzyskane wyniki różnica istotna statystycznie mogła dotyczyć porównania ADA z ETA. Wynik w skali PASI po 12 miesiącach terapii był bowiem zdecydowanie wyższy w grupie stosującej ETA (2,0 pkt) niż w grupie otrzymującej ADA (0,1 pkt) i INF + ksLMPCh (0 pkt). Należy jednocześnie zaznaczyć, iż wyższy wynik w skali PASI wiąże się z mniejszą skutecznością leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 45.**  
**Ocena w skali PASI – porównanie ADA względem ETA**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+ksLMPCh		ETA+ksLMPCh		Różnica median (95% CI)
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	
<b>Ocena w skali PASI</b>						
<i>Atteno 2010</i>	Początek badania	18,0 (16,5)	34	26,0 (18,5)	36	-8,0 (b/d)
	12 mies.	0,1 (1,9)		2,0 (4,4)		-1,9 (b/d)

#### 4.3.5.2. Ocena w skali PASI – ocena ADA względem INF

Zanotowany na początku badania wynik w skali PASI dla chorych z grupy stosującej ADA wynosił 18,0 pkt natomiast dla chorych z grupy przyjmującej INF 15,0 pkt. Zarówno wśród chorych stosujących ADA jak i w grupie INF zaobserwowano bardzo duże obniżenie wyniku w skali PASI względem wartości zanotowanych na początku badania. Po 12 miesiącach stosowania ADA, wynik w skali PASI wynosił 0,1 pkt. Stosowanie INF pozwoliło zaś na uzyskanie wyniku w skali PASI wynoszącego 0 pkt (mediana). W związku z powyższym, zanotowane w czasie trwania badania obniżenie wyniku w skali PASI wynosiło 17,9 i 15,0 pkt (różnica median) odpowiednio dla grup stosujących ADA i INF. W odniesieniu do różnic między grupami dla wyniku w skali PASI uzyskanego po 12 miesiącach terapii, według autorów badania różnice te były istotne statystyczne ( $p < 0,01$ ). Jednak analizując uzyskane wyniki różnica istotna statystycznie nie mogła dotyczyć porównania ADA i INF. Wynik w skali PASI po 12 miesiącach terapii był bowiem bardzo zbliżony w grupie otrzymującej ADA (0,1 pkt) i INF (0 pkt).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 46.**  
**Ocena w skali PASI – porównanie ADA względem INF**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+ksLMPCh		INF+ksLMPCh		Różnica median (95% CI)
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	
Ocena w skali PASI						
Atteno 2010	Początek badania	18,0 (16,5)	34	15,0 (14,8)	30	3,0 (b/d)
	12 mies.	0,1 (1,9)		0,0 (1,0)		0,1 (b/d)

### 4.3.6. Liczba bolesnych stawów

W badaniu dokonano oceny liczby bolesnych stawów. Poniższe rozdziały prezentują dokładne dane.

#### 4.3.6.1. Liczba bolesnych stawów – ocena ADA względem ETA

W obu grupach zaobserwowano istotną poprawę liczby bolesnych stawów względem wartości początkowych. Na początku badania, liczba bolesnych stawów wynosiła 13,0 zarówno w jednej jak i drugiej grupie chorych, a po upływie 12 miesięcy badania, obniżyła się do wartości wynoszących 1,0 w obu grupach. W badaniu nie obserwowano więc istotnej statystycznie różnicy między grupami dla liczby bolesnych stawów po 12 miesiącach terapii (wartości te były identyczne w obu grupach). Również według p-wartości wskazanej przez autorów badania po 12 miesiącach terapii nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w odniesieniu do liczby bolesnych stawów ( $p=0,12$ ). Autorzy badania wskazują jednocześnie, iż u chorych stosujących ETA po 12 miesiącach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą poprawę (zmniejszenie) liczby bolesnych stawów niż w grupie przyjmującej ADA ( $p<0,018$ ). Tymczasem należy zauważyć, iż mediana liczby bolesnych stawów była identyczna w grupie stosującej ADA i grupie przyjmującej ETA zarówno w chwili rozpoczęcia leczenia jak i po 12 miesiącach terapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 47.**  
**Liczba bolesnych stawów – porównanie ADA względem ETA**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+ksLMPCh		ETA+ksLMPCh		Różnica median (95% CI)
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	
Liczba bolesnych stawów						



Badanie (publikacja)	OBS	ADA+ksLMPCh		ETA+ksLMPCh		Różnica median (95% CI)
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	
Atteno 2010	Początek badania	13,0 (7,0)	34	13,0 (5,0)	36	0,0 (b/d)
	12 mies.	1,0 (2,0)		1,0 (1,0)		0,0 (b/d)

#### 4.3.6.2. Liczba bolesnych stawów – ocena ADA względem INF

Liczba bolesnych stawów w obu grupach uległa znacznemu obniżeniu: z 13,0 na początku badania do 1,0 po 12 miesiącach terapii dla grupy chorych stosujących ADA oraz z 12,0 na początku badania do 1,0 po 12 miesiącach terapii dla grupy chorych stosujących INF. W badaniu nie obserwowano istotnej statycznie różnicy między grupami dla liczby bolesnych stawów po 12 miesiącach terapii (w obu grupach wartość ta była identyczna). Również według p-wartości wskazanej przez autorów badania po 12 miesiącach terapii nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w odniesieniu do liczby bolesnych stawów ( $p=0,12$ ).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 48.**  
**Liczba bolesnych stawów – porównanie ADA względem INF**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+ksLMPCh		INF+ksLMPCh		Różnica median (95% CI)
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	
<b>Liczba bolesnych stawów</b>						
Atteno 2010	Początek badania	13,0 (7,0)	34	12,0 (4,8)	36	1,0 (b/d)
	12 mies.	1,0 (2,0)		1,0 (1,8)		0,0 (b/d)

#### 4.3.7. Liczba obrzękniętych stawów

W badaniu dokonano oceny obrzękniętych stawów. Poniższe rozdziały prezentują dokładne dane.

##### 4.3.7.1. Liczba obrzękniętych stawów – ocena ADA względem ETA

Liczba obrzękniętych stawów jaką zanotowano na początku badania w grupach stosujących ADA i ETA uległa zmniejszeniu z odpowiednio 5,0 i 4,0 do 0,5 i 0,0 po 12 miesiącach leczenia.

Wartości uzyskane w obu grupach po 12 miesiącach terapii sugerują, iż zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Również według p-wartości wskazane przez autorów badania po 12 miesiącach terapii nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w odniesieniu do liczby obrzękniętych stawów ( $p=0,23$ ).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**  
**Liczba obrzękniętych stawów – porównanie ADA względem ETA**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+ksLMPCh		ETA+ksLMPCh		Różnica median (95% CI)
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	
<b>Liczba obrzękniętych stawów</b>						
<i>Attento 2010</i>	Początek badania	5,0 (3,8)	34	4,0 (3,2)	36	1,0 (b/d)
	12 mies.	0,5 (1,0)		0,0 (1,0)		0,5 (b/d)

#### 4.3.7.2. Liczba obrzękniętych stawów – ocena ADA względem INF

Na początku badania liczba obrzękniętych stawów w grupach przyjmujących ADA i INF wynosiła odpowiednio 5,0 i 3,0. Po 12 miesiącach stosowania wskazanej terapii liczba ta uległa zmniejszeniu do 0,5 i 1,0 dla chorych stosujących odpowiednio ADA i INF. Wartości uzyskane w obu grupach po 12 miesiącach terapii sugerują, iż różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Również według p-wartości wskazanej przez autorów badania po 12 miesiącach terapii nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w odniesieniu do liczby obrzękniętych stawów ( $p=0,23$ ).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 50.**  
**Liczba obrzękniętych stawów – porównanie ADA względem INF**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+ksLMPCh		INF+ksLMPCh		Różnica median (95% CI)
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	
<b>Liczba obrzękniętych stawów</b>						
<i>Attento 2010</i>	Początek badania	5,0 (3,8)	34	3,0 (3,0)	36	2,0 (b/d)
	12 mies.	0,5 (1,0)		1,0 (1,0)		-0,5 (b/d)

## **4.4. Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badań obserwacyjnych (populacja B)**

Ocena skuteczności adalimumabu względem ETA i INF została wykonana na podstawie danych z rejestru *BSRBR* (publikacja *Saad 2010* i *Saad 2010a*) oraz danych z rejestru *GISEA* (publikacja *Iannone 2014* i publikacja *Iannone 2016*). Analiza danych z rejestru *BSRBR* została przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji tj. 18 miesięcy w przypadku publikacji *Saad 2010* i 6 miesięcy w przypadku publikacji *Saad 2010a*. Również w przypadku danych z rejestru *GISEA* w raporcie uwzględniono jedynie wyniki przedstawione w danej publikacji dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (tj. 24 miesiące w przypadku publikacji *Iannone 2014* i 48 miesięcy w przypadku publikacji *Iannone 2016*).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla następujących punktów końcowych:

- \* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR;
- \* remisja choroby;
- \* jakość życia;
- \* wskaźnik DAS-28.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### **4.4.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR**

Według danych przedstawionych w publikacji *Saad 2010* u chorych stosujących ADA, dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR występowała w populacji ogólnej i w podgrupie chorych utrzymujących początkową terapię częściej (odpowiednio 48,1% i 57,8% chorych) niż w grupie stosującej ETA (odpowiednio 43,0% i 52,0% chorych). Umiarkowana odpowiedź na leczenie i brak odpowiedzi występowały zaś częściej w grupie ETA niż w grupie ADA. Różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie.

Również w przypadku porównania względem grupy stosującej INF wykazano, iż u chorych z populacji ogólnej i w podgrupie chorych utrzymujących początkową terapię stosujących ADA dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR występowała częściej (odpowiednio

48,1% i 57,8% chorych) niż w grupie stosującej INF (odpowiednio 28,7% i 53,0% chorych). Różnica między grupami dla częstości występowania dobrej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR w populacji ogólnej była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej ADA, a niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji. W grupie stosującej ADA w populacji ogólnej nieznacznie częściej występowała także umiarkowana odpowiedź na leczenie. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie. Brak odpowiedzi na leczenie w populacji ogólnej występował zaś zdecydowanie częściej w grupie stosującej INF niż w grupie badanej, a różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy przyjmującej ADA.

Według autorów publikacji *Saad 2010* po 18 miesiącach obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie według kryteriów EULAR (p-wartość = 0,583)

Według danych przedstawionych w rejestrze *GISEA* u chorych z wielostawowym ŁZS dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR wystąpiła w czasie 24 miesięcy obserwacji u 74% chorych stosujących ADA, 79% chorych otrzymujących ETA i 84% chorych przyjmujących INF. Według danych wskazanych przez autorów publikacji dla tego punktu końcowego różnice między grupą stosującą ADA a grupami kontrolnymi nie były istotne statystycznie.

W przypadku wyników dla populacji ogólnej wykazano, iż w czasie 48 miesięcy obserwacji w badaniu *GISEA* dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR wystąpiła w grupie stosującej ADA u 61,2% chorych. W grupie przyjmującej ETA i INF odpowiedź ta wystąpiła odpowiednio u 79% i 84% chorych. Różnice między grupą stosującą ADA a grupami kontrolnymi były istotne statystycznie, na korzyść grup kontrolnych.

Według danych przedstawionych w rejestrze *GISEA* u chorych z wielostawowym ŁZS dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami LUNDEX/EULAR wystąpiła w czasie 24 miesięcy obserwacji u 42% chorych stosujących ADA, 55% chorych otrzymujących ETA i 54% chorych przyjmujących INF. Według danych wskazanych przez autorów publikacji różnice między grupą stosującą ADA a grupami kontrolnymi dla tego punktu końcowego nie były jednak istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabelach poniżej.

**Tabela 51.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR – porównanie ADA vs ETA**

Badanie (publikacja)	Podgrupa chorych	OBS	ADA±ksLMPCh		ETA±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*				
<b>Dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR</b>										
<i>BSRBR (Saad 2010)</i>	Ogółem	18 mies.	26 (48,1)	54	89 (43,0)	207	1,23 (0,68; 2,24)	0,05 (-0,10; 0,20)	n/d	NIE
	Chorzy utrzymujący początkową terapię		26 (57,8)	45	89 (52,0)	171	1,26 (0,65; 2,45)	0,06 (-0,11; 0,22)	n/d	NIE
<i>GISEA (Iannone 2014)</i>	Wielostawowe ŁZS	24 mies.	b/d (74)**	40	54 (79,4)	68	n/o	n/o	n/d	NIE <sup>^</sup>
<i>GISEA (Iannone 2016)</i>	Ogółem	48 mies.	85 (61,2)	139	156 (79,2)	197	0,41 (0,25; 0,67)	-0,18 (-0,28; -0,08)	5 (3; 12)	TAK <sup>^^</sup>
<b>Dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami LUNDEX/EULAR</b>										
<i>GISEA (Iannone 2014)</i>	Wielostawowe ŁZS	24 mies.	b/d (42) <sup>^^^</sup>	40	b/d (55) <sup>*</sup>	68	n/o	n/o	n/d	NIE <sup>##</sup>
<b>Umiarkowana odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR</b>										
<i>BSRBR (Saad 2010)</i>	Ogółem	18 mies.	13 (24,1)	54	71 (34,3)	207	0,61 (0,31; 1,21)	-0,10 (-0,23; 0,03)	n/d	NIE
	Chorzy utrzymujący początkową terapię		13 (28,9)	45	71 (41,5)	171	0,57 (0,28; 1,17)	-0,13 (-0,28; 0,03)	n/d	NIE
<b>Brak odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR</b>										
<i>BSRBR (Saad 2010)</i>	Ogółem	18 mies.	15 (27,8)	54	48 (23,2)	207	1,27 (0,65; 2,51)	0,05 (-0,09; 0,18)	n/d	NIE
	Chorzy utrzymujący początkową terapię		6 (13,3)	45	12 (7,0)	171	2,04 (0,72; 5,77)	0,06 (-0,04; 0,17)	n/d	NIE

---

\*określono na podstawie odsetka podanego w publikacji; przyjęto najbardziej prawdopodobną wartość N (w opinii analityków), ale z uwagi na potencjalną możliwość dopasowania różnych wartości N (gdyż odsetki w publikacji podano po zaokrągleniu), podane wyniki należy interpretować z ostrożnością

\*\*w publikacji wskazano 74%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 40 chorych)

^według autorów badania dla tego punktu końcowego p-wartość dla porównania między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF wynosi 0,58

^^według autorów badania dla tego punktu końcowego p-wartość dla porównania między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF wynosi 0,04

^^^w publikacji wskazano 42%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 40 chorych)

#w publikacji wskazano 55%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 68 chorych)

##według autorów badania dla tego punktu końcowego p-wartość dla porównania między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF wynosi 0,62

---

**Tabela 52.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR – porównanie ADA vs INF**

Badanie (publikacja)	Podgrupa chorych	OBS	ADA±ksLMPCh		INF±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*				
<b>Dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR</b>										
<i>BSRBR</i> (Saad 2010)	Ogółem	18 mies.	26 (48,1)	54	35 (28,7)	122	2,31 (1,19; 4,48)	0,19 (0,04; 0,35)	NNT=6 (3; 25)	TAK
	Chorzy utrzymujący początkową terapię		26 (57,8)	45	35 (53,0)	66	1,21 (0,56; 2,60)	0,05 (-0,14; 0,24)	n/d	NIE
<i>GISEA</i> (Iannone 2014)	Wielostawowe ŁZS	24 mies.	b/d (74)**	40	27 (84,4)***	32	n/o	n/o	n/d	NIE^
<i>GISEA</i> (Iannone 2016)	Ogółem	48 mies.	85 (61,2)	139	70 (83,3)	84	0,31 (0,16; 0,61)	-0,22 (-0,34; -0,11)	NNH=4 (2; 9)	TAK^^
<b>Dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami LUNDEX/EULAR</b>										
<i>GISEA</i> (Iannone 2014)	Wielostawowe ŁZS	24 mies.	b/d (42)^^^	40	b/d (54)#	32	n/o	n/o	n/d	NIE##
<b>Umiarkowana odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR</b>										
<i>BSRBR</i> (Saad 2010)	Ogółem	18 mies.	13 (24,1)	54	28 (23,0)	122	1,06 (0,50; 2,26)	0,01 (-0,13; 0,15)	n/d	NIE
	Chorzy utrzymujący początkową terapię		13 (28,9)	45	28 (42,4)	66	0,55 (0,25; 1,24)	-0,14 (-0,31; 0,04)	n/d	NIE
<b>Brak odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR</b>										
<i>BSRBR</i> (Saad 2010)	Ogółem	18 mies.	15 (27,8)	54	59 (48,4)	122	0,41 (0,21; 0,82)	-0,21 (-0,35; -0,06)	NNT=5 (3; 17)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa chorych	OBS	ADA±ksLMPCh		INF±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*				
	Chorzy utrzymujący początkową terapię		6 (13,3)	45	3 (4,5)	66	3,23 (0,76; 13,67)	0,09 (-0,02; 0,20)	n/d	NIE

\*określono na podstawie odsetka podanego w publikacji; przyjęto najbardziej prawdopodobną wartość N (w opinii analityków), ale z uwagi na potencjalną możliwość dopasowania różnych wartości N (gdyż odsetki w publikacji podano po zaokrągleniu), podane wyniki należy interpretować z ostrożnością

\*\*w publikacji wskazano 74%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 40 chorych)

^według autorów badania dla tego punktu końcowego p-wartość dla porównania między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF wynosi 0,58

^^według autorów badania dla tego punktu końcowego p-wartość dla porównania między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF wynosi 0,04

^^^w publikacji wskazano 42%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 40 chorych)

#w publikacji wskazano 54%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 32 chorych)

##według autorów badania dla tego punktu końcowego p-wartość dla porównania między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF wynosi 0,62



#### 4.4.2. Remisja choroby

Po 18 miesiącach obserwacji u chorych stosujących ADA w ramach rejestru *BSRBR*, remisję choroby odnotowano u około 42% chorych. W przypadku grup stosujących ETA i INF remisja choroby wystąpiła u nieznacznie mniejszego odsetka chorych tj. odpowiednio około 37% i 30% chorych. Różnice między grupą stosującą ADA a grupami kontrolnymi nie były jednak istotne statystycznie.

Według danych przedstawionych w rejestrze *GISEA* u chorych z wielostawowym ŁZS remisja choroby określona na podstawie wskaźnika DAS-28 wystąpiła w czasie 24 miesięcy obserwacji u 51% chorych stosujących ADA, 60% chorych otrzymujących ETA i 40,6% chorych przyjmujących INF. Według danych wskazanych przez autorów publikacji różnice między grupą stosującą ADA a grupami kontrolnymi dla tego punktu końcowego nie były istotne statystycznie. Różnic istotnych statycznie nie wykazano między grupami także dla częstości występowania remisji choroby określonej na podstawie wskaźnika LUNDEX/DAS-28.

W tabelach poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

**Tabela 53.**

#### Częstość występowania remisji choroby – porównanie ADA vs ETA

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		ETA±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Remisja choroby na podstawie wskaźnika DAS-28</b>								
<i>BSRBR</i> (Saad 2010)	18 mies.	22 (41,5)	53*	77 (36,5)	211*	1,24 (0,67; 2,28)	0,05 (-0,10; 0,20)	NIE
<i>GISEA</i> (Iannone 2014) <sup>#</sup>	24 mies.	b/d (51)**	40	41 (60,3)	68	n/o	n/o	NIE <sup>^</sup>
<b>Remisja choroby na podstawie wskaźnika LUNDEX/DAS-28</b>								
<i>GISEA</i> (Iannone 2014) <sup>#</sup>	24 mies.	b/d (29) <sup>^^</sup>	40	b/d (42) <sup>^^^</sup>	68	n/o	n/o	NIE <sup>##</sup>

\*określono na podstawie odsetka podanego w publikacji

\*\*w publikacji wskazano 51%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 40 chorych)

<sup>^</sup>według autorów badania dla tego punktu końcowego p-wartość dla porównania między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF wynosi 0,17

<sup>^^</sup>w publikacji wskazano 29%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 40 chorych)

<sup>^^^</sup>w publikacji wskazano 42%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 68 chorych)

#uwzględniono dane dla podgrupy chorych z wielostawowym ŁZS

##według autorów badania dla tego punktu końcowego p-wartość dla porównania między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF wynosi 0,44

**Tabela 54.**

**Częstość występowania remisji choroby – porównanie ADA vs INF**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		INF±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Remisja choroby na podstawie wskaźnika DAS-28</b>								
<i>BSRBR (Saad 2010)</i>	18 mies.	22 (41,5)	53*	32 (29,6)	108*	1,69 (0,85; 3,34)	0,12 (-0,04; 0,28)	NIE
<i>GISEA (Iannone 2014)<sup>#</sup></i>	24 mies.	b/d (51)**	40	13 (40,6)	32	n/o	n/o	NIE <sup>^</sup>
<b>Remisja choroby na podstawie wskaźnika LUNDEX/DAS-28</b>								
<i>GISEA (Iannone 2014)<sup>#</sup></i>	24 mies.	b/d (29) <sup>^^</sup>	40	b/d (26) <sup>^^^</sup>	32	n/o	n/o	NIE <sup>##</sup>

\*określono na podstawie odsetka podanego w publikacji

\*\*w publikacji wskazano 51%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 40 chorych)

<sup>^</sup>według autorów badania dla tego punktu końcowego p-wartość dla porównania między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF wynosi 0,17

<sup>^^</sup>w publikacji wskazano 29%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 40 chorych)

<sup>^^^</sup>w publikacji wskazano 26%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 32 chorych)

#uwzględniono dane dla podgrupy chorych z wielostawowym ŁZS

##według autorów badania dla tego punktu końcowego p-wartość dla porównania między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF wynosi 0,44

### 4.4.3. Jakość życia

#### 4.4.3.1. Kwestionariusz SF-36

U chorych analizowanych w ramach rejestru *BSRBR*, w chwili rozpoczęcia badania średni wynik kwestionariusza SF-36 w domenie zdrowia fizycznego wynosił 21,19 pkt w grupie stosującej ADA, 18,99 pkt w grupie otrzymującej ETA oraz 18,11 pkt w grupie otrzymującej INF. Po 6 miesiącach obserwacji we wszystkich grupach odnotowano wzrost (tj. poprawę) wyniku, odpowiednio do wartości 31,6 pkt w grupie ADA, 29,4 pkt w grupie ETA i 27,7 pkt w grupie INF. Różnica między grupą stosującą ADA i ETA dla średniego wyniku kwestionariusza SF-36 w domenie zdrowia fizycznego po 6 miesiącach obserwacji nie była istotna statystycznie, zaś w przypadku różnicy między grupą stosującą ADA a grupą INF różnica ta była znamienna statystycznie (na korzyść grupy stosującej ADA).

W przypadku domeny zdrowia psychicznego w rejestrze *BSRBR* również odnotowano po 6 miesiącach obserwacji wzrost (tj. poprawę) wyniku we wszystkich grupach. W grupie ADA w chwili rozpoczęcia badania średni wynik wynosił 44,43 pkt, zaś po 6 miesiącach obserwacji wynik ten wynosił 49,2 pkt. W grupie stosującej ETA średnik wynik wzrósł z 41,76 pkt do 48,7 pkt, zaś w grupie INF z 40, 33 pkt do 48,6 pkt. Różnice między grupą stosującą ADA a grupami kontrolnymi dla średniego wyniku kwestionariusza SF-36 w domenie zdrowia psychicznego po 6 miesiącach obserwacji nie były jednak istotne statystycznie.

Według danych wskazanych w publikacji po dostosowaniu danych pod względem wieku, płci i wartości początkowych, w czasie trwania okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF w odniesieniu do osiągniętej procentowej poprawy wyniku kwestionariusza SF-36. Poprawa wyniku we wszystkich 3 grupach utrzymywała się do 18 mies. obserwacji.

W tabelach poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 55.**  
**Wynik kwestionariusza SF-36 – porównanie ADA vs ETA**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		ETA±ksLMPCh		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik kwestionariusza SF-36 – domena zdrowia fizycznego							
<i>BSRBR (Saad 2010a)</i>	6 mies.	31,6 (12,8)	92	29,4 (13,7)	333	2,20 (-0,80; 5,20)	NIE
Wynik kwestionariusza SF-36 – domena zdrowia psychicznego							
<i>BSRBR (Saad 2010a)</i>	6 mies.	49,2 (11,4)	92	48,7 (12,2)	333	0,50 (-2,17; 3,17)	NIE

**Tabela 56.**  
**Wynik kwestionariusza SF-36 – porównanie ADA vs INF**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		INF±ksLMPCh		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik kwestionariusza SF-36 – domena zdrowia fizycznego							
<i>BSRBR (Saad 2010a)</i>	6 mies.	31,6 (12,8)	92	27,7 (14,1)	171	3,90 (0,54; 7,26)	TAK
Wynik kwestionariusza SF-36 – domena zdrowia psychicznego							
<i>BSRBR (Saad 2010a)</i>	6 mies.	49,2 (11,4)	92	48,6 (10,9)	171	0,60 (-2,25; 3,45)	NIE

#### 4.4.3.2. Wskaźnik SF-6D

U chorych analizowanych w ramach rejestru *BSRBR*, w chwili rozpoczęcia badania średnia wartość wskaźnika SF-6D wynosiła 0,59 w grupie stosującej ADA, 0,58 w grupie otrzymującej

ETA oraz 0,57 w grupie otrzymującej INF. Po 6 miesiącach obserwacji we wszystkich grupach odnotowano wzrost tego wskaźnika, odpowiednio do wartości 0,64 w grupie ADA, 0,63 w grupie ETA i 0,62 w grupie INF. Różnica między grupą stosującą ADA i grupą ETA dla średniej wartości wskaźnika SF-6D po 6 miesiącach obserwacji nie była istotna statystycznie, zaś w przypadku różnicy między grupą stosującą ADA a grupą INF różnica była znamienne statystycznie (na korzyść grupy stosującej ADA).

Według danych wskazanych w publikacji po dostosowaniu danych pod względem wieku, płci i wartości początkowych, w czasie trwania okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF w odniesieniu do osiągniętej procentowej poprawy wskaźnika SF-6D. Poprawa wyniku we wszystkich 3 grupach utrzymywała się do 18 mies. obserwacji.

W tabelach poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 57.**  
**Wskaźnik SF-6D – porównanie ADA vs ETA**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		ETA±ksLMPCh		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wskaźnik SF-6D							
<i>BSRBR (Saad 2010a)</i>	6 mies.	0,64 (0,06)	92	0,63 (0,06)	333	0,01 (-0,004; 0,02)	NIE

**Tabela 58.**  
**Wskaźnik SF-6D – porównanie ADA vs INF**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		INF±ksLMPCh		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wskaźnik SF-6D							
<i>BSRBR (Saad 2010a)</i>	6 mies.	0,64 (0,06)	92	0,62 (0,07)	171	0,02 (0,004; 0,04)	TAK

#### 4.4.3.3. Kwestionariusz HAQ

##### Wynik kwestionariusza HAQ

U chorych analizowanych w ramach rejestru *BSRBR*, w chwili rozpoczęcia badania mediana wyniku kwestionariusza HAQ wynosiła 1,75 pkt w grupie stosującej ADA i w grupie otrzymującej ETA oraz 2,0 pkt w grupie otrzymującej INF. Po 6 miesiącach obserwacji we wszystkich grupach odnotowano obniżenie (tj. poprawę) wyniku kwestionariusza HAQ. Mediana dla wyniku kwestionariusza HAQ po 6 miesiącach obserwacji wynosiła jedynie 1,19

pkt w grupie stosującej ADA oraz odpowiednio 1,38 pkt i 1,25 pkt w grupach stosujących ETA i INF. Według danych wskazanych w publikacji po dostosowaniu danych pod względem wieku, płci i wartości początkowych, w czasie trwania okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF w odniesieniu do osiągniętej poprawy w wyniku kwestionariusza HAQ.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 59.**  
**Wynik kwestionariusza HAQ – porównanie ADA vs ETA**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		ETA±ksLMPCh		Różnica median (95% CI)	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Wynik kwestionariusza HAQ							
<i>BSRBR (Saad 2010a)</i>	6 mies.	1,19 (0,63; 1,88)	92	1,38 (0,50; 1,88)	333	-0,19 (b/d)	NIE*

\*według danych wskazanych w publikacji po dostosowaniu danych pod względem wieku, płci i wartości początkowych, w czasie trwania okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF w odniesieniu do osiągniętej poprawy w wyniku kwestionariusza HAQ

**Tabela 60.**  
**Wynik kwestionariusza HAQ – porównanie ADA vs INF**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		INF±ksLMPCh		Różnica median (95% CI)	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Wynik kwestionariusza HAQ							
<i>BSRBR (Saad 2010a)</i>	6 mies.	1,19 (0,63; 1,88)	92	1,25 (0,63; 2,00)	171	-0,06 (b/d)	NIE*

\*według danych wskazanych w publikacji po dostosowaniu danych pod względem wieku, płci i wartości początkowych, w czasie trwania okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF w odniesieniu do osiągniętej poprawy w wyniku kwestionariusza HAQ

### **Częstość występowania poprawy wyniku kwestionariusza HAQ**

Według danych przedstawionych w rejestrze *G/SEA* u chorych z wielostawowym ŁZS poprawa wyniku kwestionariusza HAQ względem wartości początkowych wynosząca  $\geq 0,5$  pkt występowała w czasie 24 miesięcy obserwacji u 66% chorych stosujących ADA, 64% chorych otrzymujących ETA i 60% chorych przyjmujących INF. Według danych wskazanych przez autorów publikacji różnice między grupą stosującą ADA a grupami kontrolnymi dla tego punktu końcowego nie były istotne statystycznie.

---

Również w przypadku wyników dla populacji ogólnej wykazano, iż w czasie 48 miesięcy obserwacji poprawa wyniku kwestionariusza HAQ względem wartości początkowych wynosząca  $\geq 0,5$  pkt występowała najczęściej w grupie stosującej ADA (61,2% chorych). W grupie przyjmującej ETA i INF poprawa wyniku wystąpiła odpowiednio u 56,3% i 60,7% chorych. Różnice między grupą stosującą ADA a grupami kontrolnymi nie były jednak istotne statystycznie.

W tabelach poniżej podano szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 61.**  
**Częstość występowania poprawy wyniku kwestionariusza HAQ – porównanie ADA vs ETA**

Badanie (publikacja)	Podgrupa chorych	OBS	ADA±ksLMPCh		ETA±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Poprawa wyniku kwestionariusza HAQ względem wartości początkowych wynosząca ≥0,5 pkt</b>									
<i>GISEA (Iannone 2014)</i>	Wielostawowe ŁZS	24 mies.	b/d (66)*	40	b/d (64)**	68	n/o	n/o	NIE***
<i>GISEA (Iannone 2016)</i>	Ogółem	48 mies.	85 (61,2)	139	111 (56,3)	197	1,22 (0,78; 1,90)	0,05 (-0,06; 0,15)	NIE^

\*w publikacji wskazano 66%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 40 chorych)

\*\*w publikacji wskazano 64%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 68 chorych)

\*\*\*według autorów badania dla tego punktu końcowego p-wartość dla porównania między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF wynosi 0,86

^według autorów badania dla tego punktu końcowego p-wartość dla porównania między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF wynosi 0,79

**Tabela 62.**  
**Częstość występowania poprawy wyniku kwestionariusza HAQ – porównanie ADA vs INF**

Badanie (publikacja)	Podgrupa chorych	OBS	ADA±ksLMPCh		INF±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Poprawa wyniku kwestionariusza HAQ względem wartości początkowych wynosząca ≥0,5 pkt</b>									
<i>GISEA (Iannone 2014)</i>	Wielostawowe ŁZS	24 mies.	b/d (66)*	40	b/d (60)**	32	n/o	n/o	NIE***
<i>GISEA (Iannone 2016)</i>	Ogółem	48 mies.	85 (61,2)	139	51 (60,7)	84	1,02 (0,58; 1,77)	0,004 (-0,13; 0,14)	NIE^

\*w publikacji wskazano 66%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 40 chorych)

\*\*w publikacji wskazano 60%, brak możliwości dopasowania wartości n dla podanego odsetka chorych przyjmując N wskazane w publikacji (tj. 32 chorych)

\*\*\*według autorów badania dla tego punktu końcowego p-wartość dla porównania między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF wynosi 0,86

^według autorów badania dla tego punktu końcowego p-wartość dla porównania między grupami stosującymi leki z grupy inhibitorów TNF wynosi 0,79

#### 4.4.4. Wskaźnik DAS-28

Po 18 miesiącach obserwacji u chorych stosujących ADA w ramach rejestru *BSRBR*, odnotowano najniższą aktywność choroby (3,2 pkt w skali DAS-28). W grupach stosujących ETA i INF aktywność choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 po 18 miesiącach terapii wynosiła odpowiednio 3,3 pkt i 3,5 pkt. Na podstawie dostępnych danych określenie istotności statystycznej dla różnic między grupą stosującą ADA a grupami kontrolnymi nie było możliwe.

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 63.**

**Aktywność choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 po 18 miesiącach terapii – porównanie ADA vs ETA**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		ETA±ksLMPCh		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Wskaźnik DAS-28</b>							
<i>BSRBR (Saad 2010)</i>	18 mies.	3,2 (1,5)	b/d*	3,3 (1,4)	b/d*	-0,1 (b/d)	n/o

\*w publikacji podano jedynie informację, że ogółem liczba chorych dla których dostępne były kompletne dane dla oceny w skali DAS-28 dla 18 mies. okresu obserwacji wynosiła N=384 chorych

**Tabela 64.**

**Aktywność choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 po 18 miesiącach terapii – porównanie ADA vs INF**

Badanie (publikacja)	OBS	ADA±ksLMPCh		INF±ksLMPCh		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Wskaźnik DAS-28</b>							
<i>BSRBR (Saad 2010)</i>	18 mies.	3,2 (1,5)	b/d*	3,5 (1,6)	b/d*	-0,3 (b/d)	n/o

\*w publikacji podano jedynie informację, że ogółem liczba chorych dla których dostępne były kompletne dane dla oceny w skali DAS-28 dla 18 mies. okresu obserwacji wynosiła N=384 chorych



## 4.5. Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem innych LMPCh na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową – publikacja Lu 2019 (populacja B)

Dla populacji B porównawczą ocenę skuteczności ADA wykonano względem ETA i INF na podstawie randomizowanego, otwartego badania *Atteno 2010* oraz na podstawie danych z badań obserwacyjnych (tj. danych z rejestru *BSRBR* (publikacja *Saad 2010* i *Saad 2010a*) oraz danych z rejestru *GISEA* (publikacja *Iannone 2014* i publikacja *Iannone 2016*). We wskazanych badaniach ocenę przeprowadzono względem 2 komparatorów. W ramach analizy uzupełniającej, w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla porównania ADA względem innych LMPCh (w tym opcji wskazanych jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu pegol i sekukinumabu) u chorych z aktywną postacią ŁZS, przedstawione w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową – publikacja *Lu 2019*.

W ramach oceny skuteczności w przeglądzie metaanalizę sieciową wykonano dla częstości występowania odpowiedzi ACR20 oraz częstości występowania wyniku PASI75.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe dane.

### 4.5.1. Odpowiedź ACR20

Na poniższym schemacie wskazano wyniki metaanalizy sieciowej dla częstości występowania odpowiedzi ACR20, przedstawione w przeglądzie systematycznym *Lu 2019* dla populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych.

Opcje terapeutyczne na poniższym rysunku przedstawiono w kolejności od najskuteczniejszej (porównania należy odczytywać od lewej do prawej). Rankingowanie ocenianych technologii przeprowadzono w przeglądzie za pomocą wartości powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA). Jak wskazali autorzy przeglądu, parametr OR wynoszący powyżej 1 wskazuje na korzyść opcji terapeutycznej wskazanej w kolumnie.

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, iż ADA jest 4. najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ACR20. Jak wskazują autorzy publikacji,

---

ADA wykazuje porównywalną skuteczność w zakresie częstości występowania odpowiedzi ACR20 względem INF, ETA i golimumabu oraz jest lekiem skuteczniejszym m.in. od sekukinumabu i certolizumabu pegol. Należy jednak zauważyć, iż we wszystkich przypadkach różnice między ADA i lekami wskazanymi jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptem, infliksymabem, golimumabem, certolizumabem pegol i sekukinumabem nie były istotne statystycznie<sup>93</sup>.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

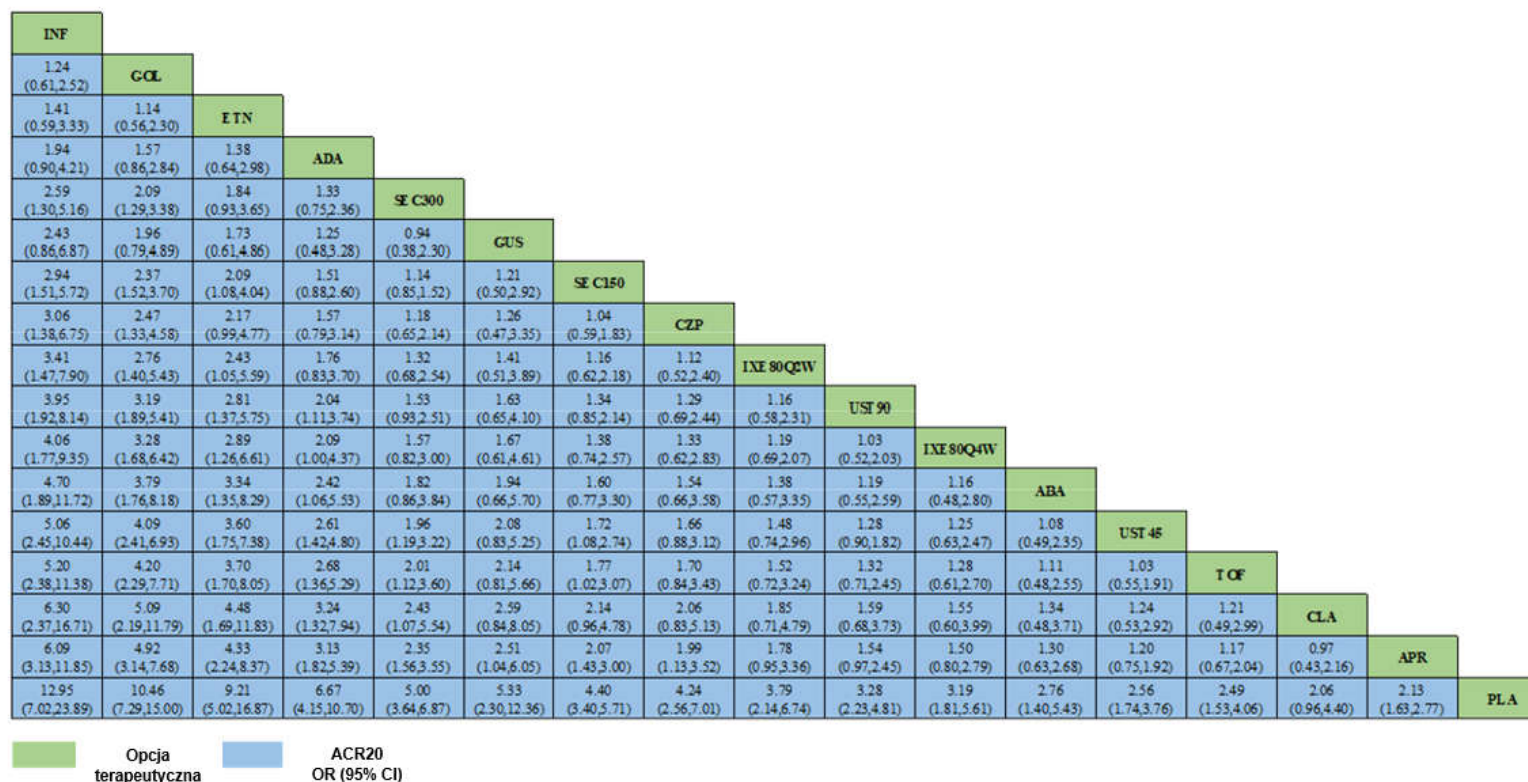
---

<sup>93</sup> Istotność statystyczną różnic między grupami interpretowano na podstawie wskazanych przez autorów przeglądu wartości OR wraz z 95% CI. W przypadku pozytywnych punktów końcowych, gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej

---

**Rysunek 3.**

**Wyniki metaanalizy sieciowej dla częstości występowania odpowiedzi ACR20 (populacja chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych)**



\*ABA: abatacept; ADA: adalimumab; APR: apremilast; CLA: klazakizumab; CZP: certolizumab pegol; ETN: etanercept; GOL: golimumab; GUS: guselkumab; INF: infliksymab; IXEQ2W: iksekizumab podawany co 2 tyg.; IXEQ4W: iksekizumab podawany co 4 tyg.; SEC150: sekukinumab 150 mg; SEC300: sekukinumab 300 mg; TOF: tofacytynib; UST45: ustekinumab 45 mg; UST90: ustekinumab 90 mg; PLA: placebo

Źródło: opracowanie własne na podstawie przeglądu Lu 2019

#### 4.5.2. Wynik PASI75

Na poniższym schemacie wskazano wyniki metaanalizy sieciowej dla częstości występowania wyniku PASI75, przedstawione w przeglądzie systematycznym *Lu 2019*. Wyniki zaprezentowano dla populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych.

Opcje terapeutyczne na poniższym rysunku przedstawiono w kolejności od najskuteczniejszej (porównania należy odczytywać od lewej do prawej). Rankingowanie ocenianych technologii przeprowadzono w przeglądzie za pomocą wartości powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA). Jak wskazali autorzy przeglądu parametr OR wynoszący powyżej 1 wskazuje na korzyść opcji terapeutycznej wskazanej w kolumnie.

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, iż ADA jest 4. najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w odniesieniu do częstości występowania wyniku PASI75. ADA jest lekiem skuteczniejszym w zakresie występowania wyniku PASI75 m.in. od golimumabu, sekukinumabu i etanerceptu oraz mniej skutecznym niż infliksymab. Należy jednak zauważyć, iż we wszystkich przypadkach różnice między ADA i lekami wskazanymi jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptem, infliksymabem, golimumabem, i sekukinumabem nie były istotne statystycznie<sup>94</sup>.

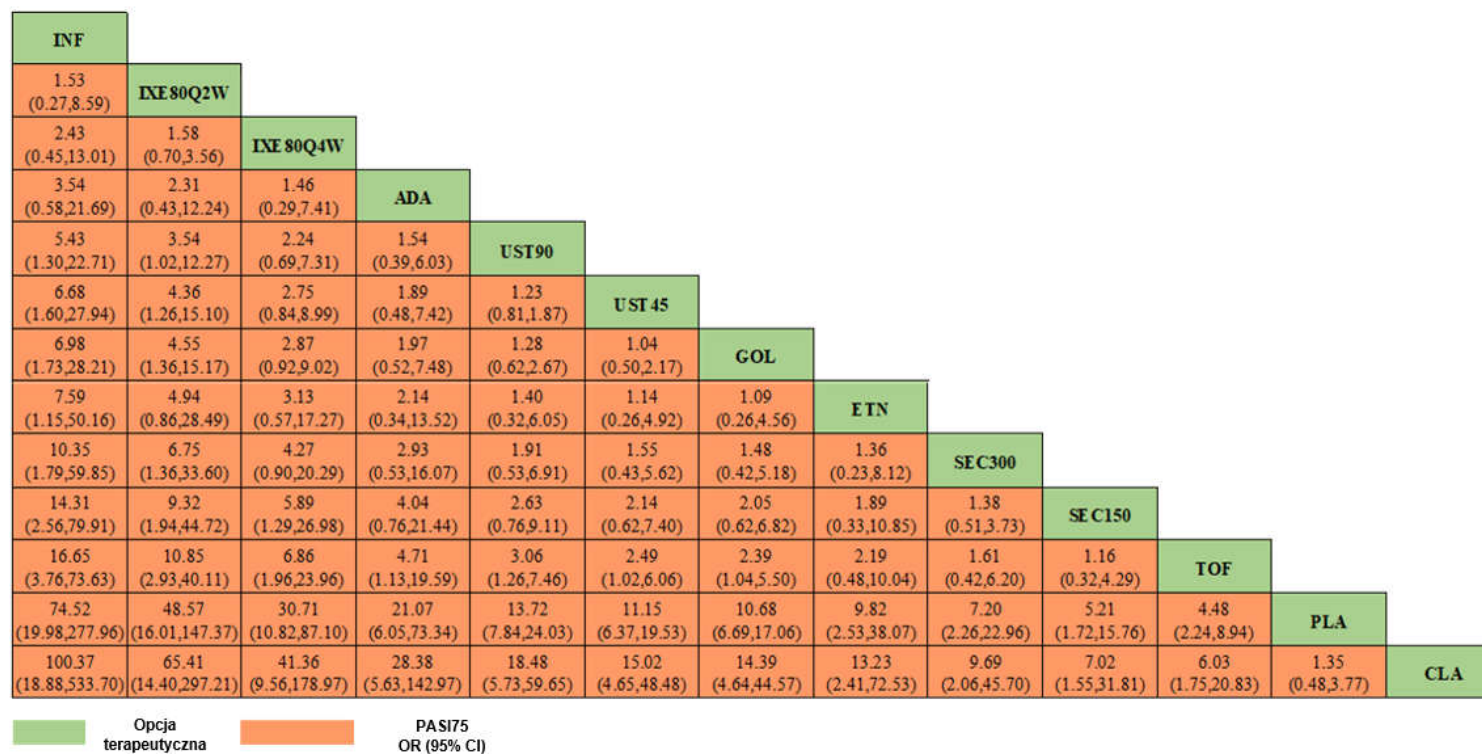
Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

---

<sup>94</sup> Istotność statystyczną różnic między grupami interpretowano na podstawie wskazanych przez autorów przeglądu wartości OR wraz z 95% CI. W przypadku pozytywnych punktów końcowych, gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej

**Rysunek 4.**

**Wyniki metaanalizy sieciowej dla częstości występowania odpowiedzi wyniku PASI75 (populacja chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych)**



\* ADA: adalimumab; CLA: klazakizumab; ETN: etanercept; GOL: golimumab; GUS: guselkumab; INF: infliksymab; IXEQ2W: iksekizumab podawany co 2 tyg.; IXEQ4W iksekizumab podawany co 4 tyg.; SEC150: sekukinumab 150 mg; SEC300: sekukinumab 300 mg; TOF: tofacytynib; UST45: ustekinumab 45 mg; UST90: ustekinumab 90 mg; PLA: placebo

Źródło: opracowanie własne na podstawie przeglądu Lu 2019

### 4.5.3. Ranking opcji terapeutycznych

W przeglądzie systematycznym *Lu 2019* przedstawiono ranking opcji terapeutycznych pod kątem oceny skuteczności leczenia. Rankinguowanie ocenianych technologii przeprowadzono w przeglądzie za pomocą wartości powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA).

Według rankingu najskuteczniejszą opcją terapeutyczną pod względem skuteczności leczenia w zakresie odpowiedzi ACR20 i wyniku PASI75 u chorych z aktywnym ŁZS niestosujących uprzednio terapii biologicznej jest INF.

W odniesieniu do odpowiedzi ACR20 rankinguowanie wykazało, iż adalimumab jest 4. najskuteczniejszą opcją terapeutyczną (na pierwszym miejscu wskazano INF, zaś na drugim i trzecim miejscu odpowiednio golimumab i etanercept). W odniesieniu do wyniku PASI75 ranking również wskazuje, iż adalimumab jest 4. najskuteczniejszą opcją terapeutyczną (wyższą skuteczność wskazano dla INF oraz dwóch dawek iksekizumabu).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 65.**  
**Ranking opcji terapeutycznych pod kątem oceny skuteczności leczenia (SUCRA)**

Opcja terapeutyczna	Odpowiedź ACR20*	Wynik PASI75*
Placebo	0,2	6,0
Tofacytynib	24,5	24,0
Apremilast	15,8	-
Sekukinumab 150 mg	<b>58,9</b>	<b>29,0</b>
Sekukinumab 300 mg	<b>67,2</b>	<b>39,1</b>
Iksekizumab 80 mg co 2 tyg.	49,9	91,0
Iksekizumab 80 mg co 4 tyg.	39,2	80,5
Guselkumab	66,7	-
Ustekinumab 45 mg	25,4	51,0
Ustekinumab 90 mg	41,2	62,2
Klazakizumab	18,4	2,4
Abatacept	31,4	-
Adalimumab	<b>78,4</b>	<b>71,3</b>
Certolizumab pegol	<b>56,1</b>	-
Etanercept	<b>88,1</b>	<b>48,1</b>

<b>Golimumab</b>	<b>92,3</b>	<b>50,5</b>
<b>Infliksymab</b>	<b>96,3</b>	<b>94,9</b>

\*pogrubioną czcionką oznaczono dane dla adalimumabu i substancji czynnych wskazanych jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych

Źródło: opracowanie własne na podstawie przeglądu *Lu 2019*

## 4.6. Ocena skuteczności terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych

Ocenę skuteczności terapii adalimumabem przeprowadzono na podstawie następujących jednoramiennych badań eksperymentalnych: *Hellman 2019*, *ACCLAIM* (publikacja *Gladman 2010*) i *STEREO* (publikacja *Van den Bosch 2010* i publikacja *Van den Bosch 2015*).

Analizę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;
- ⊕ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC;
- ⊕ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR;
- ⊕ odpowiedź na leczenie w skali PASI;
- ⊕ wskaźnik PsAJAI;
- ⊕ remisja choroby;
- ⊕ jakość życia;
- ⊕ aktywność choroby;
- ⊕ zapalenie przyczepów ścięgnistych;
- ⊕ zapalenie palców;
- ⊕ liczba obrzękniętych i tkliwych stawów;
- ⊕ ocena zmian łuszczykowych;
- ⊕ nasilenie bólu;
- ⊕ wynik kwestionariusza WLQ;
- ⊕ stężenie CRP.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

### 4.6.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR

W badaniu *ACCLAIM* częstość występowania odpowiedzi ACR20 stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Częstość występowania odpowiedzi ACR50 i ACR70 oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych. W podgrupie chorych niestosujących uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF, w czasie 12 tygodni leczenia ADA odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 wystąpiła odpowiednio u 81,1%, 60,0% i 25,6% chorych.



W badaniu *Hellman 2019* w czasie 12 tygodni stosowania terapii ADA odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 wystąpiła odpowiednio u 20,0%, 20,0% i 35,0% chorych.

W badaniu *STEREO* u chorych stosujących terapię ADA przez 12 tygodni odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 odnotowano odpowiednio u około 74%, 51% i 32% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 66.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	ADA±ksLMPCh	
				n (%)	N
<i>Hellman 2019</i>	12 tyg.	ACR20	Ogółem	4 (20,0)	20
<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>			Chorzy niestosujący uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF	73 (81,1)	90
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>			Ogółem	306 (73,9)*	414
<i>Hellman 2019</i>		ACR50	Ogółem	4 (20,0)	20
<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>			Chorzy niestosujący uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF	54 (60,0)	90
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>			Ogółem	211 (51,0)	414
<i>Hellman 2019</i>		ACR70	Ogółem	7 (35,0)	20
<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>			Chorzy niestosujący uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF	23 (25,6)	90
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>			Ogółem	132 (31,9)*	414

\*na podstawie danych przedstawionych w publikacji brak jest możliwości dokładnego dopasowania wartości n do odsetka wskazanego w publikacji; konserwatywnie przyjęto najniższą możliwą wartość n dla której odsetek po zaokrągleniu daje wartość wskazaną w publikacji

#### 4.6.2. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC

W badaniu *ACCLAIM* w podgrupie chorych niestosujących uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF, w czasie 12 tygodni leczenia ADA odpowiedź na leczenie oceniana zgodnie z kryteriami PsARC wystąpiła u około 72% chorych.

W badaniu *STEREO* po 12 tygodniach terapii ADA odpowiedź na leczenie oceniana zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami PsARC wystąpiła u 78% chorych stosujących ADA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 67.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	ADA±ksLMPCh	
				n (%)	N
<i>ACCLAIM</i> ( <i>Gladman 2010</i> )	12 tyg.	Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC	Chorzy niestosujący uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF	65 (72,2)	90
<i>STEREO</i> ( <i>Van den Bosch 2010</i> )		Odpowiedź na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami PsARC	Ogółem	323 (78,0)	414

### 4.6.3. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR

W badaniu *STEREO* po 12 tygodniach terapii ADA dobra i umiarkowana odpowiedź na leczenie oceniana zgodnie z kryteriami EULAR wystąpiła odpowiednio u około 61% i u 87% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 68.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			n (%)	N
<i>STEREO</i> ( <i>Van den Bosch 2010</i> )	12 tyg.	Dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR	252 (60,9)*	414
		Umiarkowana odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR	360 (87,0)	

\*na podstawie danych przedstawionych w publikacji brak jest możliwości dokładnego dopasowania wartości n do odsetka wskazanego w publikacji; konserwatywnie przyjęto najniższą możliwą wartość n dla której odsetek po zaokrągleniu daje wartość wskazaną w publikacji

### 4.6.4. Odpowiedź na leczenie w skali PASI

W czasie 12 tygodni terapii ADA w badaniu *Hellman 2019* odpowiedź PASI75, PASI90 i PASI100 wystąpiła odpowiednio u 15%, 5% i 25% chorych.

W badaniu *ACCLAIM* w podgrupie chorych niestosujących uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF, w czasie 12 tygodni leczenia ADA odpowiedź PASI50 i odpowiedź PASI75 wystąpiła odpowiednio u 78% i 56,1% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 69.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	ADA±ksLMPCh	
				n (%)	N
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	PASI50	Chorzy niestosujący uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF	32 (78,0)	41*
Hellman 2019		PASI75	Ogółem	3 (15,0)	20
ACCLAIM (Gladman 2010)			Chorzy niestosujący uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF	23 (56,1)	41*
Hellman 2019		PASI90	Ogółem	1 (5,0)	20
		PASI100		5 (25,0)	20

\*dane przedstawiono dla chorych z BSA  $\geq 3\%$  w chwili rozpoczęcia badania

### 4.6.5. Wskaźnik PsAJAI

#### 4.6.5.1. Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny wskaźnika PsAJAI

W badaniu ACCLAIM oceniano u chorych stosujących ADA częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny wskaźnika PsAJAI. Wynik całkowity dla tego wskaźnika mieści się w zakresie od 0 do 9 pkt, a odpowiedź na leczenie definiowano w badaniu jako wynik wynoszący co najmniej 5 pkt. W populacji ogólnej odpowiedź na leczenie na podstawie oceny wskaźnika PsAJAI wystąpiła u około 76% chorych stosujących ADA, w tym u 77% chorych < i  $\geq 50$  r.ż., 80% chorych niestosujących w czasie badania LMPCh w ramach terapii wspomagającej oraz u 77% chorych z ŁZS trwającym ponad 3 lata.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki szczegółowe.

**Tabela 70.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny wskaźnika PsAJAI**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	ADA±ksLMPCh		
				n (%)	N	
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny wskaźnika PsAJAI*	Ogółem	96 (75,6)	127	
			Płeć	Mężczyźni	50 (72,5)	69
				Kobiety	46 (79,3)	58
			Wiek	<50 r.ż.	b/d (77)	b/d
				$\geq 50$ r.ż.	b/d (77)	b/d
LMPCh stosowane w	Tak	b/d (74)	b/d			

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych		ADA±ksLMPCh	
					n (%)	N
			ramach terapii wspomagającej	Nie	b/d (80)	b/d
			Czas trwania choroby	≤3 lata	b/d (68)	b/d
				>3 lata	b/d (77)	b/d

\*oceniało w ramach analizy *post-hoc*

#### 4.6.5.2. Wskaźnik PsAJAI

W badaniu *ACCLAIM* u chorych stosujących ADA z populacji ogólnej średnia wartość wskaźnika PsAJAI w 12. tygodniu leczenia wynosiła 6,0 pkt.

Dane szczegółowe podano w tabeli poniżej.

**Tabela 71.**  
**Wskaźnik PsAJAI**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	ADA±ksLMPCh	
				Średnia (SD)	N
<i>ACCLAIM</i> (Gladman 2010)	12 tyg.	Wskaźnik PsAJAI*	Ogółem	6,0 (2,5)	127

\*oceniało w ramach analizy *post-hoc*

#### 4.6.6. Remisja choroby

Według danych przedstawionych w badaniu *STEREO* w czasie 12 tygodni terapii ADA u chorych z aktywną chorobą w chwili rozpoczęcia badania remisja objawów stawowych i skórnych choroby wystąpiła u 16% chorych, remisja wyłącznie objawów stawowych choroby ogółem wystąpiła u około 11% chorych, remisja wyłącznie objawów skórnych choroby wystąpiła u około 38% chorych, a u około 35% chorych nie wykazano remisji objawów stawowych lub skórnych choroby. Po 20 tygodniach terapii ADA remisję objawów stawowych i skórnych choroby wykazano u około 25% chorych.

W przypadku podgrupy chorych z nieaktywną chorobą w chwili rozpoczęcia badania remisja objawów stawowych i skórnych choroby wystąpiła u 26,4% chorych, remisja wyłącznie objawów stawowych choroby ogółem wystąpiła u 1,4% chorych, remisja wyłącznie objawów skórnych choroby wystąpiła u około 69% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 72.**  
**Częstość występowania remisji choroby**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	ADA±ksLMPCh		
				n (%)	N	
STEREO (Van den Bosch 2015)*	12 tyg.	Remisja objawów stawowych i skórnych choroby	Aktywna choroba w chwili rozpoczęcia badania**	43 (16,0)	268	
			Nieaktywna choroba w chwili rozpoczęcia badania^	38 (26,4)	144	
		Remisja objawów stawowych i/lub skórnych choroby	Aktywna choroba w chwili rozpoczęcia badania**	174 (64,9)	268	
		Remisja objawów stawowych choroby***	Ogółem	Aktywna choroba w chwili rozpoczęcia badania**	73 (27,2)	268
			Definiowana jako liczba tkliwych lub obrzękniętych stawów wynosząca ≤1	Ogółem	254 (61,4)	414
			Definiowana jako minimalna aktywność choroby	Aktywna choroba w chwili rozpoczęcia badania**	48 (17,9)^^^	268
					21 (7,8)^^^	
			Definiowana przy użyciu kryteriów Boolean dla RZS	Aktywna choroba w chwili rozpoczęcia badania**	38 (14,6)	261
			Definiowana jako SDAI ≤3,3 pkt		92 (35,2)	261
			Definiowana jako wskaźnik CDAI ≤2,8 pkt		90 (33,6)	268
		Definiowana jako wskaźnik DAS-28 ≤2,6 pkt		153 (58,4)	262	
		Remisja wyłącznie objawów stawowych choroby	Aktywna choroba w chwili rozpoczęcia badania**	30 (11,2)	268	
			Nieaktywna choroba w chwili rozpoczęcia badania^	2 (1,4)	144	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	ADA±ksLMPCh	
				n (%)	N
		Remisja objawów skórnych choroby niezależnie od występowania remisji objawów stawowych choroby	Aktywna choroba w chwili rozpoczęcia badania**	144 (53,7)	268
		Remisja wyłącznie objawów skórnych choroby	Aktywna choroba w chwili rozpoczęcia badania**	101 (37,7)	268
			Nieaktywna choroba w chwili rozpoczęcia badania^	100 (69,4)	144
		Brak remisji objawów stawowych lub skórnych choroby	Aktywna choroba w chwili rozpoczęcia badania**	94 (35,1)	268
			Nieaktywna choroba w chwili rozpoczęcia badania^	4 (2,8)	144
	20 tyg.	Remisja objawów stawowych i skórnych choroby	Aktywna choroba w chwili rozpoczęcia badania**	b/d (24,8)	b/d

\*oceniano w ramach analizy *post-hoc*

\*\*dane przedstawiono dla chorych, u których wynik w skali PGA w chwili rozpoczęcia badania oznaczał co najmniej łagodne nasilenie choroby i liczba obrzękniętych stawów wynosiła co najmniej 3

\*\*\*niezależnie od spełnienia kryteriów dot. remisji objawów skórnych i niezależnie od stosowania kortykosteroidów w ramach terapii wspomagającej

^dane przedstawiono dla chorych, u których wynik w skali PGA w chwili rozpoczęcia badania oznaczał mniej niż łagodne nasilenie choroby (brak zmian lub prawie brak zmian łuszczycowych) i liczba obrzękniętych stawów wynosiła mniej niż 3

^^minimalna aktywność choroby definiowana przy pomocy zmodyfikowanych kryteriów dla ŁZS (spełnienie co najmniej 5 z 6 kryteriów)

^^^minimalna aktywność choroby definiowana jako spełnienie wszystkich 6 kryteriów MDA (najmniejsza aktywność choroby)

---

## 4.6.7. Jakość życia

### 4.6.7.1. Ocena jakości życia

W badaniu *Hellman 2019* w czasie 12 tygodni trwania terapii ADA odnotowano obniżenie (tj. poprawę) wyniku kwestionariusza HAQ-DI z wartości 0,61 pkt (średnia) w chwili rozpoczęcia badania do wartości wynoszącej 0,28 pkt (średnia). Na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania stwierdzono, iż zmiana ta była istotna statystycznie (p-wartość = 0,004).

W badaniu *ACCLAIM* u chorych stosujących ADA z populacji ogólnej w 12 tyg. badania odnotowano obniżenie (tj. poprawę) wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych średnio o 0,44 pkt. Według danych wskazanych przez autorów badania zmiana ta była istotna statystycznie i klinicznie (p-wartość wynosiła poniżej 0,001).

Także w przypadku badania *STEREO* u chorych stosujących terapię ADA odnotowano redukcję wyniku kwestionariusza HAQ-DI z wartości wynoszącej 1,24 pkt w chwili rozpoczęcia badania do wartości wynoszącej 0,71 pkt po 12 tyg. terapii. W badaniu wykazano także zmniejszenie (tj. poprawę) wskaźnika DLQI. Jak wskazali autorzy badania wynik kwestionariusza HAQ-DI i wskaźnik DLQI zmniejszyły się względem wartości początkowych o odpowiednio 47% i 41%.

Dane szczegółowe podano w tabeli poniżej.

---

**Tabela 73.**  
**Ocena jakości życia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh					
			Wartość początkowa, średnia (SD)	N	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	Różnica średnich (SD)	IS zmiany
<b>Ocena na podstawie kwestionariusza HAQ-DI</b>								
<i>Hellman 2019</i>	12 tyg.	HAQ-DI	0,61 (0,47)	20	0,28 (0,29)	20	-0,33 (0,45)*	TAK p=0,004**
<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>	12 tyg.		1,1 (0,7)	127	b/d	127	-0,44 (0,53)^	TAK p<0,001*
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>	12 tyg.		1,24 (0,62)	439	0,71 (0,66)	412	-0,52 (0,52)^^	b/d
<b>Ocena na podstawie wskaźnika DLQI***</b>								
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>	12 tyg.	DLQI	7,9 (6,9)	310	3,0 (4,0)	263	-4,6 (5,8)^^^	b/d

\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

\*\*\*oceniało jedynie u chorych ze wskaźnikiem DLQI wynoszącym powyżej 0 w chwili rozpoczęcia badania

^średnia zmiana (SD) – wynik przedstawiony przez autorów publikacji

^^średnia zmiana (SD) – wynik przedstawiony przez autorów publikacji; średnia procentowa zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła -47%

^^^ średnia zmiana (SD) – wynik przedstawiony przez autorów publikacji; średnia procentowa zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła -41%



#### 4.6.7.2. Częstość występowania zmiany wyniku kwestionariusza HAQ-DI

W badaniu *ACCLAIM* wśród chorych z populacji ogólnej u około 50% chorych stosujących ADA przez 12 tygodni odnotowano zmianę (redukcję) wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych wynoszącą >MCID tj. większą niż -0,3 pkt.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 74.**

**Częstość występowania zmiany wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych >MCID**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPC <sub>h</sub>	
			n (%)	N
<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>	12 tyg.	Zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych >MCID	63 (49,6)	127

#### 4.6.8. Aktywność choroby

##### 4.6.8.1. Ocena aktywności choroby

W badaniu *Hellman 2019* w czasie 12 tygodni trwania terapii ADA odnotowano obniżenie (tj. poprawę) aktywności choroby zarówno w przypadku oceny na podstawie wskaźnika DAPSA jak i w przypadku oceny prowadzonej przez chorego i przez lekarza na podstawie skali VAS. Według p-wartości wskazanych przez autorów badania zmiany te były istotne statystycznie.

Redukcję aktywności choroby w czasie 12 tygodni terapii ADA wykazano także w przypadku chorych uczestniczących w badaniu *STEREO*. Jak wskazali autorzy badania aktywność choroby oceniana na podstawie wskaźnika DAS-28 oraz ogólna aktywność choroby oceniana przez chorego i oceniana przez lekarza na podstawie skali VAS zmniejszyła się względem wartości początkowych o odpowiednio 45%, 49% i 59%.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 75.**  
**Ocena aktywności choroby**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh					
			Wartość początkowa, średnia (SD)	N	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	Różnica średnich (SD)	IS zmiany
<b>Ocena aktywności choroby na podstawie wskaźnika DAS-28</b>								
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>	12 tyg.	Wskaźnik DAS-28	4,9 (1,2)	416	2,7 (1,4)	406	-2,3 (1,4) <sup>^</sup>	b/d
<b>Ocena aktywności choroby na podstawie wskaźnika DAPSA</b>								
<i>Hellman 2019</i>	12 tyg.	Wskaźnik DAPSA	32,1 (16,6)	20	12,8 (13,5)	20	-19,3 (b/d) <sup>*</sup>	TAK p=0,000 <sup>**</sup>
<b>Ocena aktywności choroby na podstawie skali VAS [mm]</b>								
<i>Hellman 2019</i>	12 tyg.	Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego	43,7 (23,8)	20	19,1 (21,4)	20	-24,6 (30,7) <sup>*</sup>	TAK p=0,002 <sup>**</sup>
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>			61 (20)	439	28 (25)	412	-32 (29) <sup>^^</sup>	b/d
<i>Hellman 2019</i>		Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza	59,4 (17,9)	20	18,6 (16,9)	20	-40,8 (b/d) <sup>*</sup>	TAK p=0,000 <sup>**</sup>
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>			50 (19)	442	17 (16)	411	-33 (21) <sup>^^^</sup>	b/d

\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

<sup>^</sup>średnia zmiana (SD) – wynik przedstawiony przez autorów publikacji; średnia procentowa zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła -45%

<sup>^^</sup>średnia zmiana (SD) – wynik przedstawiony przez autorów publikacji; średnia procentowa zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła -49%

<sup>^^^</sup>średnia zmiana (SD) – wynik przedstawiony przez autorów publikacji; średnia procentowa zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła -59%

#### 4.6.8.2. Częstość występowania minimalnej aktywności choroby

W chwili rozpoczęcia badania *Hellman 2019* minimalna aktywność choroby występowała jedynie u 1 (5,0%) chorego. Po 12 tygodniach terapii minimalną aktywność choroby odnotowano u 8 (40,0%) chorych.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 76.**

#### Częstość występowania minimalnej aktywności choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPC <sub>h</sub>	
			n (%)	N
<i>Hellman 2019</i>	12 tyg.	Minimalna aktywność choroby	8 (40,0)	20

#### 4.6.9. Zapalenie przyczepów ścięgniastych

##### 4.6.9.1. Aktywność zapalenia przyczepów ścięgniastych na podstawie wskaźnika LEI

W badaniu *Hellman 2019* w czasie 12 tygodni trwania terapii ADA odnotowano obniżenie (tj. poprawę) wskaźnika LEI z wartości wynoszącej 1,05 pkt (średnia) w chwili rozpoczęcia badania do wartości wynoszącej 0,5 pkt (średnia). Według informacji wskazanej przez autorów badania zmiana ta nie była jednak istotna statystycznie.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 77.**

#### Aktywność zapalenia przyczepów ścięgniastych na podstawie wskaźnika LEI

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPC <sub>h</sub>					
			Wartość początkowa, średnia (SD)	N	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	Różnica średnich	IS zmiany
<i>Hellman 2019</i>	12 tyg.	Wskaźnik LEI	1,05 (1,7)	20	0,5 (1,28)	20	-0,55*	NIE**

\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

#### 4.6.9.2. Częstość występowania zapalenia przyczepów ścięgniastych

W badaniu *Hellmann 2019* zapalenie przyczepów ścięgniastych na początku badania występowało u 9 (45,0%) chorych. Po 12 tygodniach terapii ADA zapalenie to odnotowano jedynie u 3 (15,0%) chorych.

W chwili rozpoczęcia badania *ACCLAIM* zapalenie przyczepów ścięgniastych w ścięgnie Achillesa i zapalenie przyczepów ścięgniastych powięzi podeszwowej występowało odpowiednio u 29,9% i 24,4% ze 127 chorych z populacji ogólnej. Po 12 tygodniach terapii ADA odsetek ten zmniejszył się odpowiednio do 14,2% i 11,0%. Na podstawie p-wartości wskazanych przez autorów badania stwierdzono, że różnice te były istotne statystycznie (p-wartość dla porównania względem wartości początkowych wynosiła odpowiednio 0,004 i 0,008).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 78.**

#### Częstość występowania zapalenia przyczepów ścięgniastych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			n (%)	N
<i>Hellman 2019</i>		Zapalenie przyczepów ścięgniastych ogółem	3 (15,0)	20
<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>	12 tyg.	Zapalenie przyczepów ścięgniastych w ścięgnie Achillesa	18 (14,2)	127
		Zapalenie przyczepów ścięgniastych powięzi podeszwowej	14 (11,0)	127

#### 4.6.10. Zapalenie palców

##### 4.6.10.1. Wynik oceny zapalenia palców

W chwili rozpoczęcia badania *ACCLAIM* średni wynik oceny zapalenia palców wynosił 7,04 pkt. Po 12 tygodniach terapii ADA odnotowano obniżenie wyniku do wartości wynoszącej 2,49 pkt. Według danych wskazanych przez autorów badania zmiana ta była istotna statystycznie (p-wartość dla porównania względem wartości początkowych wynosiła poniżej 0,001).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 79.**  
**Wynik oceny zapalenia palców**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh					
			Wartość początkowa, średnia (SD)	N	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	Różnica średnich	IS zmiany
<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>	12 tyg.	Całkowity wynik oceny zapalenia palców	7,04 (6,45)	127	2,49 (4,68)	127	-4,55*	TAK p<0,001**

\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

#### 4.6.10.2. Częstość występowania zapalenia palców

W chwili rozpoczęcia badania *Hellmann 2019* ostre i przewlekłe zapalenie palców dłoni występowało u odpowiednio 7 (35,0%) i 1 (5,0%) chorego, zaś ostre i przewlekłe zapalenie palców stopy odnotowano u 6 (30,0%) każde. Po 12 tygodniach terapii ostre i przewlekłe zapalenie palców dłoni nie występowało u żadnego chorego, natomiast ostre i przewlekłe zapalenie palców stopy występowało jedynie u odpowiednio 1 (5,0%) chorego i 4 (10,0%) chorych.

W chwili rozpoczęcia badania *ACCLAIM* aktywne zapalenie palców (co najmniej 4 palce dłoni lub stopy) występowało u 43 (33,9%) ze 127 chorych z populacji ogólnej. Po 12 tygodniach terapii ADA odsetek ten zmniejszył się do 11,0%. Na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania stwierdzono, że różnica ta była istotna statystycznie (p-wartość dla porównania względem wartości początkowych wynosiła poniżej 0,001). Jak wskazano w publikacji zmiana ta była również istotna klinicznie. W badaniu wykazano także istotny statystycznie wzrost odsetka chorych, u których wynik na skali służącej do oceny zapalenia palców wynosił 0 pkt, z 53,5% chorych w chwili rozpoczęcia badania do 75,6% w 12 tygodniu leczenia (p-wartość wskazana przez autorów badania dla porównania względem wartości początkowych wynosiła poniżej 0,001).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 80.**  
**Częstość występowania zapalenia palców**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			n (%)	N
<i>Hellman 2019</i>	12 tyg.	Ostre zapalenie palców dłoni	0 (0,0)	20

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			n (%)	N
ACCLAIM (Gladman 2010)		Przewlekłe zapalenie palców dłoni	0 (0,0)	20
		Ostre zapalenie palców stopy	1 (5,0)	20
		Przewlekłe zapalenie palców stopy	4 (20,0)	20
		Aktywne zapalenie palców (co najmniej 4 palce dłoni lub stopy)	14 (11,0)	127
		Wynik wynoszący 0 pkt na skali służącej do oceny zapalenia palców (tj. brak zapalenia palców)	96 (75,6)	127

#### 4.6.11. Liczba obrzękniętych i tkliwych stawów

W badaniu *Hellman 2019* w czasie 12 tygodni trwania terapii ADA odnotowano obniżenie liczby obrzękniętych stawów z 12,9 na początku badania do 3,65 po 12 tygodniach terapii. Wykazano także zmniejszenie liczby tkliwych stawów z 9,2 na początku badania do 5,10 po 12 tygodniach terapii. Według p-wartości wskazanych przez autorów badania zmiany te były istotne statystycznie.

Obniżenie liczby obrzękniętych i tkliwych stawów w czasie 12 tygodni terapii ADA odnotowano także w badaniu *STEREO*. Jak wskazali autorzy badania średnia liczba obrzękniętych i tkliwych stawów zmniejszyła się względem wartości początkowych o odpowiednio 73% i 61%.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 81.**  
**Liczba obrzękniętych i tkliwych stawów**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh					
			Wartość początkowa, średnia (SD)	N	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	Różnica średnich (SD)	IS zmiany
<i>Hellman 2019</i>	12 tyg.	Liczba obrzękniętych stawów	12,9 (11,4)	20	3,65 (3,48)	20	-9,25 (b/d)*	TAK p=0,000**
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>			10,3 (7,7)	442	2,5 (3,9)	414	-7,6 (6,9)***	b/d
<i>Hellman 2019</i>		Liczba tkliwych stawów	9,2 (5,1)	20	5,10 (8,54)	20	-4,1 (b/d)*	TAK p=0,000**
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>			20,1 (14,4)	442	8,1 (12,1)	414	-11,7 (11,8)^	b/d

\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

---

\*\*\*średnia zmiana (SD) – wynik przedstawiony przez autorów publikacji; średnia procentowa zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła -73%

^średnia zmiana (SD) – wynik przedstawiony przez autorów publikacji; średnia procentowa zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła -61%

## 4.6.12. Ocena zmian łuszczycowych

### 4.6.12.1. Nasilenie łuszczycy i łuszczycy paznokci

W badaniu *Hellman 2019* w czasie 12 tygodni trwania terapii ADA odnotowano obniżenie (tj. poprawę) nasilenia łuszczycy zarówno w przypadku oceny na podstawie wskaźnika PASI oraz wskaźnika SAPSI jak i w przypadku oceny zmian skórnych prowadzonej przez chorego na podstawie skali VAS. Na podstawie p-wartości wskazanych przez autorów badania określono, iż zmiany te były istotne statystycznie.

Według danych przedstawionych przez autorów badania *STEREO* w czasie 12 tygodni i 20 terapii ADA odnotowano redukcję nasilenia łuszczycy paznokci dłoni ocenianej na podstawie wartości wskaźnika NAPSI, o odpowiednio 57% i 91% (procentowa mediana zmiany wyniku).

W chwili rozpoczęcia badania *ACCLAIM* średni całkowity wynik oceny zmian charakterystycznych dla łuszczycy plackowatej wynosił 8,9 pkt. Po 12 tygodniach terapii ADA wynik ten zmniejszył się do wartości wynoszącej 5,1 pkt (średnia). Na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania stwierdzono, iż różnica ta była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła poniżej 0,001). Jak wskazano w publikacji zmiana ta była również istotna klinicznie.

Według danych przedstawionych przez autorów badania *STEREO* w czasie 12 tygodni i 20 terapii ADA odnotowano redukcję wyniku oceny zmian charakterystycznych dla łuszczycy plackowatej o odpowiednio 67% i 83% (procentowa mediana zmiany wyniku).

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

---

**Tabela 82.**  
**Nasilenie łuszczycy i łuszczycy paznokci**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh					
			Wartość początkowa, średnia (SD)	N	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	Różnica średnich (SD)	IS zmiany
<b>NASILENIE ŁUSZCZYCY</b>								
Ocena na podstawie wskaźnika PASI								
<i>Hellman 2019</i>	12 tyg.	Wskaźnik PASI	6,55 (6,14)	20	1,66 (1,64)	20	-4,89 (5,6)*	TAK p=0,001**
Ocena na podstawie wskaźnika SAPASI								
<i>Hellman 2019</i>	12 tyg.	Wskaźnik SAPASI	122 (123)	20	21,2 (26,3)	20	-100,8 (b/d)*	TAK p=0,000**
Ocena na podstawie skali VAS								
<i>Hellman 2019</i>	12 tyg.	Ogólne nasilenie zmian skórnych według oceny chorego na podstawie skali VAS [mm]	42,7 (30,1)	20	18,3 (16,9)	20	-24,4 (28,1)*	TAK p=0,001**
<b>NASILENIE ŁUSZCZYCY PAZNOKCI DŁONI</b>								
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>	12 tyg.	Wskaźnik NAPSI	14 (5; 31)^	259^^	5 (1; 17)^	244^^	-9 (b/d)^^^,\$	b/d
	20 tyg.***				1 (0; 8)^	103^^	-13 (b/d)^^^,\$\$	
<b>OCENA ZMIAN CHARAKTERYSTYCZNYCH DLA ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ</b>								
<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>	12 tyg.	Całkowity wynik oceny zmian charakterystycznych dla łuszczycy plackowatej	8,9 (2,2)	80^	5,1 (3,3)	80^	-3,8 (b/d)*	TAK p<0,001**
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>	12 tyg.		8 (6; 9)^	246#	2 (1; 5)^	231#	-6 (b/d)^^^###	b/d
	20 tyg.***		1 (0, 4)^		93#	-7 (b/d)^^^###		

\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

\*\*\*opcjonalny okres przedłużonego stosowania leku



---

^mediana (IQR)

^^dane przedstawiono dla chorych, u których wskaźnik NPSI w chwili rozpoczęcia badania wynosił >0 pkt

^^^różnica median, obliczenia własne

^dane przedstawiono dla 80 chorych z wynikiem całkowitym wynoszącym  $\geq 6$  pkt w chwili rozpoczęcia badania

#dane przedstawiono dla chorych u których najdłuższa średnica zmiany docelowej wynosiła w chwili rozpoczęcia badania  $\geq 2$  cm

##procentowa mediana zmiany wynosiła -67%

###procentowa mediana zmiany wynosiła -83%

\$procentowa mediana zmiany wynosiła -57%

\$\$procentowa mediana zmiany wynosiła -91%

#### 4.6.12.2. Częstość występowania łuszczycy i łuszczycy paznokci

W chwili rozpoczęcia badania *Hellman 2019* łuszczycę ogółem oraz łuszczycę paznokci odnotowano odpowiednio u 20 (100,0%) i 15 (75,0%) chorych. Po 12 tygodniach terapii ADA częstość występowania łuszczycy i łuszczycy paznokci obniżyła się odpowiednio do 85% i 50% chorych.

W chwili rozpoczęcia badania *STEREO (Van den Bosch 2010)* brak lub prawie brak zmian łuszczycowych według oceny w skali PGA odnotowano u 34% z 442 chorych. Po 12 i 20 tygodniach terapii brak lub prawie brak zmian łuszczycowych według oceny w skali PGA wykazano odpowiednio u 68,4% i około 74% chorych. Co więcej po 12 tygodniach terapii ADA poprawa wyniku w skali PGA o  $\geq 3$  stopnie wystąpiła u 39% chorych, a poprawę wyniku wskaźnika NAPSI o  $\geq 50\%$  wykazano u około 51% chorych uczestniczących w badaniu *STEREO*.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 83.**  
**Częstość występowania łuszczycy i łuszczycy paznokci**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA $\pm$ ksLMPCh	
			n (%)	N
<i>Hellman 2019</i>	12 tyg.	Łuszczycza ogółem	17 (85,0)	20
		Łuszczycza paznokci	10 (50,0)	
<b>Ocena w skali PGA</b>				
<i>STEREO (Van den Bosch 2010, Van den Bosch 2015)</i>	12 tyg.	Brak lub prawie brak zmian łuszczycowych według oceny w skali PGA	282 (68,4)	412
	20 tyg.*		118 (73,8)**	
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>	12 tyg.	Poprawa wyniku w skali PGA o $\geq 3$ stopnie	81 (39,3)^	206***
<b>Wskaźnik NAPSI</b>				
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>	12 tyg.	Poprawa wartości wskaźnika NAPSI o $\geq 50\%$	84 (51,2)^	164^^

\*opcjonalny okres przedłużonego stosowania leku

\*\*na podstawie danych przedstawionych w publikacji brak jest możliwości dokładnego dopasowania wartości n do odsetka wskazanego w publikacji; konserwatywnie przyjęto najniższą możliwą wartość n dla której odsetek po zaokrągleniu daje wartość wskazaną w publikacji

\*\*\*dotyczy chorych, u których wynik w skali PGA w chwili rozpoczęcia badania był wyższy niż „łagodne nasilenie zmian”

^w publikacji wskazano odsetek wynoszący 42% oraz podano, że brak jest danych dla 13 chorych (odsetek wskazany przez autorów odpowiada liczbie chorych dla których dostępne były dane tj. N=193)

^^w publikacji wskazano odsetek wynoszący 54,2% oraz podano, że brak jest danych dla 9 chorych (odsetek wskazany przez autorów odpowiada liczbie chorych dla których dostępne były dane tj. N=155)  
^^^dotyczy chorych, u których wynik wskaźnika NAPSİ w chwili rozpoczęcia badania wynosił  $\geq 10$  pkt

#### 4.6.13. Nasilenie bólu

W badaniu *Hellman 2019* w czasie 12 tygodni trwania terapii ADA odnotowano obniżenie (tj. poprawę) nasilenia bólu według oceny chorego na podstawie skali VAS z wartości 43,7 (średnia) w chwili rozpoczęcia badania do wartości wynoszącej 17,5 (średnia). Według informacji wskazanej przez autorów badania zmiana ta była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,000).

W badaniu *STEREO* u chorych stosujących ADA także wykazano redukcję nasilenia bólu ocenianego przez chorych na podstawie skali VAS (z wartości wynoszącej średnio 64 do wartości wynoszącej średnio 28). Jak wskazali autorzy badania u chorych stosujących ADA średnio nasilenie bólu zmniejszyło się względem wartości początkowych o 51%.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 84.**  
**Nasilenie bólu według oceny chorego na podstawie skali VAS**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPC <sub>h</sub>					
			Wartość początkowa, średnia (SD)	N	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	Różnica średnich (SD)	IS zmiany
<i>Hellman 2019</i>	12 tyg.	Nasilenie bólu według oceny chorego na podstawie skali VAS [mm]	43,7 (23,4)	20	17,5 (19,2)	20	-26,2 (b/d)*	TAK p=0,000**
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>			64 (21)	439	28 (25)	412	-35 (29)^	b/d

\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

^średnia zmiana (SD) – wynik przedstawiony przez autorów publikacji; średnia procentowa zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła -51%

#### 4.6.14. Kwestionariusz WLQ

W badaniu *ACCLAIM* oceniano wpływ terapii ADA na produktywność związaną z pracą zawodową na podstawie wyniku w poszczególnych domenach kwestionariusza WLQ. Kwestionariusz WLQ był samodzielnie wypełniany przez chorych aktualnie pracujących zawodowo (tj. 99 ze 127 chorych w populacji ogólnej). W ramach kwestionariusza oceniano wynik uzyskany w 4 domenach: ograniczenia związane z czasem wykonywania pracy,

---

upośledzenie fizyczne, ograniczenia w funkcjach poznawczych i interakcjach międzyludzkich oraz zdolność chorych do spełniania wymagań odnośnie wydajności pracy.

Na podstawie wyników przedstawionych w badaniu *ACCLAIM* można wskazać, iż u chorych stosujących ADA w czasie 12 tygodni leczenia odnotowano obniżenie (tj. poprawę) we wszystkich 4 domenach kwestionariusza WLQ. Co więcej, jak wskazują autorzy badania zmiany wyniku po 12 tygodniach leczenia względem wartości początkowych były istotne statystycznie w przypadku domen oceniających ograniczenia związane z wymaganiami dotyczącymi czasu trwania zadań, upośledzenie fizyczne i zdolność chorych do spełniania wymagań odnośnie wydajności pracy.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

---

**Tabela 85.**  
**Wynik kwestionariusza WLQ**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh						
			Wartość początkowa, średnia (SD)	N^^	Wartość końcowa, średnia (SD)	N^^	Różnica średnich (SD)*	IS zmiany	
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Wynik kwestionariusza WLQ [pkt]^	Upośledzenie fizyczne	43,9 (b/d)	99	28,6 (b/d)	99	-15,3 (b/d)	TAK p<0,001**
			Ograniczenia związane z czasem wykonywania pracy	38,3 (b/d)	99	23,9 (b/d)	99	-14,4 (b/d)	TAK p<0,001**
			Ograniczenia w funkcjach poznawczych i interakcjach międzyludzkich	20,9 (b/d)	99	15,7 (b/d)	99	-5,2 (b/d)	NIE**
			Zdolność chorych do spełniania wymagań odnośnie wydajności pracy	30,1 (b/d)	99	21,0 (b/d)	99	-9,1 (b/d)	TAK p=0,003**

\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

^oceniono w badaniu w ramach eksploracyjnego trzeciorzędowego punktu końcowego

^^ocenie poddano chorych, którzy byli zatrudnieni

#### 4.6.15. Stężenie CRP

W badaniu *Hellman 2019* w czasie 12 tygodni trwania terapii ADA odnotowano obniżenie (tj. poprawę) stężenia CRP z wartości 11,2 mg/l (średnia) w chwili rozpoczęcia badania do wartości wynoszącej 2,58 mg/l (średnia). Według informacji wskazanej przez autorów badania zmiana ta była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,001).

Redukcję stężenia CRP w czasie 12 tygodni terapii ADA odnotowano także w badaniu *STEREO* (z wartości początkowej wynoszącej średnio 1,7 mg/dl do wartości wynoszącej średnio 0,6 mg/dl). Jak wskazali autorzy badania średnio stężenie CRP zmniejszyło się względem wartości początkowych o 26%.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 86.**  
**Stężenie CRP**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh					
			Wartość początkowa, średnia (SD)	N	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	Różnica średnich (SD)	IS zmiany
<i>Hellman 2019</i>	12 tyg.	Stężenie CRP [mg/l]	11,2 (11,7)	20	2,58 (2,53)	20	-8,62 (9,9)*	TAK p=0,001**
<i>STEREO (Van den Bosch 2010)</i>		Stężenie CRP [mg/dl]	1,7 (1,9)	441	0,6 (1,0)	405	-1,1 (1,8)^	b/d

\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

^średnia zmiana (SD) – wynik przedstawiony przez autorów publikacji; średnia procentowa zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła -26%

---

## 4.7. Ocena skuteczności terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennych badań obserwacyjnych

Ocenę skuteczności terapii adalimumabem przeprowadzono na podstawie jednoramiennych badań obserwacyjnych *Behrens 2018* i *Teoli 2012* względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;
- ⊕ funkcjonalna remisja choroby;
- ⊕ aktywność choroby;
- ⊕ jakość życia;
- ⊕ ocena w skali PASI;
- ⊕ ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych;
- ⊕ liczba opuchniętych i tkliwych stawów;
- ⊕ powierzchnia ciała zajęta chorobą;
- ⊕ ocena nasilenia bólu;
- ⊕ stężenie CRP.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

### 4.7.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR

W 6. miesiącu badania *Behrens 2018* w populacji ogółem u 59,9% chorych odnotowano odpowiedź ACR20, u 37,3% chorych odpowiedź ACR50, a u 19,0% chorych odpowiedź ACR70. U chorych, którzy uzyskali MDA w 6. mies. badania odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 odnotowano odpowiednio u 91,4%, 77,9% i 52,3% chorych, natomiast u chorych, którzy nie uzyskali MDA w 6. mies. badania odpowiedzi te zaobserwowano odpowiednio u 43,9%, 16,6% i 1,9% chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 87.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA	
				n (%)	N
Behrens 2018	6 mies.	Odpowiedź ACR20	Ogółem	699 (59,9)	1166
			Chorzy, którzy uzyskali MDA w 6. mies. badania	360 (91,4)	394*
			Chorzy, którzy nie uzyskali MDA w 6. mies. badania	339 (43,9)	772
		Odpowiedź ACR50	Ogółem	435 (37,3)	1166
			Chorzy, którzy uzyskali MDA w 6. mies. badania	307 (77,9)	394*
			Chorzy, którzy nie uzyskali MDA w 6. mies. badania	128 (16,6)	772
		Odpowiedź ACR70	Ogółem	221 (19,0)	1166
			Chorzy, którzy uzyskali MDA w 6. mies. badania	206 (52,3)	394*
			Chorzy, którzy nie uzyskali MDA w 6. mies. badania	15 (1,9)	772

\*dane przedstawiono dla chorych dla których dostępne były odpowiednie dane do wykonania obliczeń

### 4.7.2. Funkcjonalna remisja choroby

W badaniu *Behrens 2018* oceniano także funkcjonalną remisję choroby na podstawie kwestionariusza FFbH. Kwestionariusz FFbH wskazuje na pozostały odsetek w zdolności funkcjonowania chorych, a zakres oceny waha się od 0 pkt (całkowita utrata zdolności funkcjonalnej) do 100 pkt (maksymalna zdolność funkcjonalna). Funkcjonalną remisję choroby, tj. wynik  $\geq 83\%$  w kwestionariuszu FFbH odnotowano u 55,1% chorych stosujących ADA przez 24 miesiące.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 88.**  
**Częstość występowania funkcjonalnej remisji choroby**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
<i>Behrens 2018</i>	24 mies.	Funkcjonalna remisja choroby na podstawie kwestionariusza FFbH	489 (55,1)	888

### 4.7.3. Ocena aktywności choroby



### 4.7.3.1. Ocena aktywności choroby

W badaniu *Teoli 2012* odnotowano znamiennej statystycznie redukcję aktywności choroby wyrażoną w postaci wskaźnika DAS28-ESR od wartości 4,6 na początku badania do 2,6 w 6. miesiącu badania.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 89.**  
**Ocena aktywności choroby**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA					
			Wartość początkowa, średnia (zakres)	N	Wartość końcowa, średnia (zakres)	N	Różnica średnich*	IS zmiany**
<i>Teoli 2012</i>	6 mies.	Aktywność choroby wg DAS28-ESR	4,6 (2,8; 7,7)	40	2,6 (1,4; 3,8)	40	-2,0	TAK p≤0,005

\*obliczenia własne

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

### 4.7.3.2. Częstość występowania określonej aktywności choroby

Jak wskazali autorzy badania *Behrens 2018* spośród 1 684 chorych, którzy rozpoczęli leczenie ADA i kontynuowali leczenie do 6. miesiąca, 597 (35,5%) chorych uzyskało MDA w 6. miesiącu badania, a średni (SD) czas do uzyskania MDA wyniósł 4,4 (1,6) mies. W czasie 24 miesięcy badania *Behrens 2018* u 45,5% chorych stosujących ADA w populacji ogółem odnotowano minimalną aktywność choroby. Z kolei, w podgrupie chorych, którzy uzyskali MDA w 6. mies. badania i kontynuowali leczenie odsetek ten wynosił 75,9%, natomiast u chorych, którzy nie uzyskali MDA w 6. mies. badania i kontynuowali leczenie minimalna aktywność choroby po 24 miesiącach terapii ADA wystąpiła u 26,0% chorych. Jak wskazali autorzy badania, u ponad 75% chorych, którzy uzyskali MDA w 6. miesiącu odnotowano MDA także podczas kolejnych wizyt (w miesiącach 9., 12., 18. i 24.). Spośród 214 chorych, którzy uzyskali MDA w 6. miesiącu i dla których dostępne były dane z wszystkich czterech kolejnych wizyt, u 118 (55,1%) odnotowano MDA podczas czterech wizyt, a u 43 (20,1%) podczas trzech wizyt. W grupie chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi MDA w 6. miesiącu i kontynuowali terapię zaobserwowano rosnący odsetek chorych z MDA między 9. a 24. miesiącem badania *Behrens 2018*. W czasie 6 miesięcy badania minimalną aktywność choroby u chorych z odpowiedzią ACR 20, 50 lub 70 w 6. miesiącu badania zaobserwowano u odpowiednio 51,5%, 70,6% i 93,2% chorych.

W badaniu *Behrens 2018* oceniano również odsetek chorych z ogólną oceną aktywności choroby według chorego wynoszącą  $\leq 2$  (punkt odcięcia dla stwierdzenia MDA). Oceny dokonano na podstawie 11-punktowej skali, gdzie wyższy wynik oznaczał większą aktywność choroby. Po 24 miesiącach terapii ADA, wynik PGA  $\leq 2$  odnotowano u 49,3% chorych z populacji ogółem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 90.**  
**Częstość występowania określonej aktywności choroby**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA	
				n (%)	N
<i>Behrens 2018</i>	6 mies.	Minimalna aktywność choroby	Chorzy z odpowiedzią ACR 20 w 6. mies. badania	360 (51,5)	699*
			Chorzy z odpowiedzią ACR 50 w 6. mies. badania	307 (70,6)	435*
			Chorzy z odpowiedzią ACR 70 w 6. mies. badania	206 (93,2)	221*
	Ogółem		348 (45,5)	764	
	24 mies.		Chorzy, którzy uzyskali MDA w 6. mies. badania i kontynuowali leczenie	227 (75,9)	299*
			Chorzy, którzy nie uzyskali MDA w 6. mies. badania i kontynuowali leczenie	121 (26,0)	465*
		Ogólna ocena aktywności choroby według chorego $\leq 2$	Ogółem	450 (49,3)	912

\*dane przedstawiono dla chorych dla których dostępne były wyniki

#### 4.7.4. Ocena w skali PASI

W czasie 6 miesięcy badania *Teoli 2012* u chorych stosujących ADA odnotowano znamiennej statystycznie redukcję wyniku PASI z wartości 9,2 na początku badania do 1,9 w 6. miesiącu badania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 91.**  
**Ocena w skali PASI**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA					
			Wartość początkowa, średnia (zakres)	N	Wartość końcowa, średnia (zakres)	N	Różnica, średnich*	IS zmiany**
<i>Teoli 2012</i>	6 mies.	Wynik w skali PASI	9,2 (0; 61,8)	40	1,9 (0; 13,9)	40	-7,3	TAK p≤0,005

\*obliczenia własne

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

#### 4.7.5. Jakość życia

W badaniu *Teoli 2012* zaobserwowano istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenioną na podstawie kwestionariusza HAQ dla ZZSK. Wynik na początku badania wynosił 1,1 pkt, natomiast w 6. miesiącu 0,0 pkt.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 92.**  
**Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza HAQ**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA					
			Wartość początkowa, średnia (zakres)	N	Wartość końcowa, średnia (zakres)	N	Różnica, średnich*	IS zmiany**
<i>Teoli 2012</i>	6 mies.	Wynik w kwestionariuszu HAQ dla ZZSK	1,1 (0,8; 2,3)	40	0,0 (0; 0,3)	40	-1,1	TAK p≤0,005

\*obliczenia własne

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

#### 4.7.6. Ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych

Całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych odnotowano u 92,0% chorych w czasie 24 miesięcy badania *Behrens 2018*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 93.**  
**Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
<i>Behrens 2018</i>	24 mies.	Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych	839 (92,0)	912

#### 4.7.7. Liczba opuchniętych i tkliwych stawów

W czasie 24 miesięcy badania *Behrens 2018* odsetek chorych z liczbą opuchniętych i tkliwych stawów wynoszącą  $\leq 1$  wyniósł odpowiednio 81,1% oraz 57,8%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 94.**  
**Częstość występowania opuchniętych i tkliwych stawów**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
<i>Behrens 2018</i>	24 mies.	Liczba opuchniętych stawów $\leq 1$	737 (81,1)	909
		Liczba tkliwych stawów $\leq 1$	525 (57,8)	909

#### 4.7.8. Powierzchnia ciała zajęta chorobą

Odsetek chorych z chorobą zajmującą  $\leq 3\%$  powierzchni ciała w badaniu *Behrens 2018* wyniósł 70,8%.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 95.**  
**Częstość występowania BSA  $\leq 3\%$**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
<i>Behrens 2018</i>	24 mies.	BSA $\leq 3\%$	558 (70,8)	788

#### 4.7.9. Ocena nasilenia bólu

#### 4.7.9.1. Ocena nasilenia bólu

W czasie 6 miesięcy badania *Teoli 2012* u chorych stosujących ADA odnotowano znamiennej statystycznie redukcję nasilenia bólu z wartości 65,0 na początku badania do 12,35 w 6. miesiącu badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 96.**  
**Ocena nasilenia bólu**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA					
			Wartość początkowa, średnia (zakres)	N	Wartość końcowa, średnia (zakres)	N	Różnica, średnich*	IS zmiany**
<i>Teoli 2012</i>	6 mies.	Ocena nasilenia bólu w skali VAS [mm]	65,0 (13; 100)	40	12,35 (0; 72)	40	-52,65	TAK p≤0,005

\*obliczenia własne

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

#### 4.7.9.2. Częstość występowania zmiany nasilenia bólu

W badaniu *Behrens 2018* ból oceniano na podstawie 11-punktowej skali, gdzie wyższy wynik oznaczał większe nasilenie bólu. Wynik wynoszący ≤1 (punkt odcięcia dla stwierdzenia MDA) odnotowano u 24,5% chorych stosujących ADA przez 24 miesiące.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 97.**  
**Częstość występowania zmiany nasilenia bólu**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
<i>Behrens 2018</i>	24 mies.	Ocena bólu przez chorego ≤1	218 (24,5)	890

#### 4.7.10. Stężenie CRP

W badaniu *Teoli 2012* u chorych stosujących ADA zaobserwowano redukcję stężenia CRP z wartości początkowej wynoszącej 20,8 do wartości 5,1 w 6. miesiącu badania. Według informacji przedstawionej przez autorów badania, redukcja stężenia CRP po 6 miesiącach terapii względem wartości początkowej była istotna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 98.**  
**Ocena stężenia CRP**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA					
			Wartość początkowa, średnia (zakres)	N	Wartość końcowa, średnia (zakres)	N	Różnica, średnich*	IS zmiany**
<i>Teoli 2012</i>	6 mies.	Stężenie CRP	20,8 (1,6; 68,9)	40	5,1 (0,2; 23,9)	40	-15,7	TAK p≤0,005

\*obliczenia własne

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

---

## 5. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu – populacja A i populacja B

### 5.1. Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem ksLMPCh na podstawie badań randomizowanych (populacja A)

Analizę bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z ksLMPCh w populacji A przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *OPAL Broaden* (publikacja *Mease 2017*) oraz na podstawie randomizowanego badania klinicznego *Genovese 2007*.

Uwzględniono także dodatkowe wyniki do badania *Genovese 2007* przedstawione w dokumencie *EMA 2005*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

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

Wyniki przedstawiono dla 3-miesięcznego okresu obserwacji, dla którego w obu badaniach dostępne były wyniki porównania dla grup ADA±ksLMPCh vs PLC±ksLMPCh.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 5.1.1. Zgony

W czasie 3 miesięcy obserwacji badania *OPAL Broaden* i w badaniu *Genovese 2007* nie zaobserwowano żadnego przypadku wystąpienia zgonu zarówno w grupie chorych stosujących ADA jak i w grupie kontrolnej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 99.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zgon</b>									
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	Ogółem	0 (0,0)	106	0 (0,0)	105	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>Genovese 2007</i>			0 (0,0)	51	0 (0,0)	49	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	NIE
Metaanaliza badań <i>OPAL Broaden</i> i <i>Genovese 2007</i>			0 (0,0)	157	0 (0,0)	154	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

### 5.1.2. Działania niepożądane

W badaniu *Genovese 2007* w czasie 3 miesięcy obserwacji występowanie działań niepożądanych stwierdzono u 14 (27,5%) chorych z grupy badanej oraz u 14 (28,6%) chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 100.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Działania niepożądane</b>									
<i>Genovese 2007</i>	3 mies.	Ogółem	14 (27,5)	51	14 (28,6)	49	0,95 (0,40; 2,26)	-0,01 (-0,19; 0,16)	NIE

### 5.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* odnotowano u ok. 1% chorych w każdej z grup. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Ponadto, u żadnego z chorych nie zaobserwowano ciężkiego zakażenia, ocenianego w ramach zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

W czasie 3 miesięcy obserwacji w badaniu *Genovese 2007* zanotowano wystąpienie 3 ciężkich zdarzeń niepożądanych, z czego 1 zdarzenie wystąpiło w grupie stosującej ADA, a 2 wystąpiły w grupie kontrolnej. Chory z grupy badanej musiał zostać poddany hospitalizacji w



celu przeprowadzenia leczenia zapalenia uchyłka. U tego chorego przerwano stosowanie badanego leku, jednak pozwolono mu na kontynuowanie terapii ADA w fazie otwartej badania. Podobnie, obaj chorzy z grupy kontrolnej, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, wymagali przyjęcia do szpitala. Pierwszy z nich z powodu konieczności przeprowadzenia dożylnego leczenia antybiotykami powstałego ropnia podjęzykowego, natomiast drugi w celu wycięcia łagodnego nowotworu – przyzwojaka. Jedyne wystąpienie ciężkiego zakażenia jaki zanotowano do 12 tyg. badania wystąpił w grupie kontrolnej. Różnice między grupami dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nie były istotne statystycznie.

Wyniki metaanaliz badań *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zakażeń wskazują na mniejszą częstość występowania tych zdarzeń u chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Różnice między grupami w obu przypadkach nie były jednak istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 101.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA± ksLMPCh		PLC± ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	Ogółem	1 (0,9)	106	1 (1,0)	105	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>Genovese 2007</i>			1* (2,0)	51	2** (4,1)	49	0,47 (0,04; 5,36)	-0,02 (-0,09; 0,05)	NIE
Metaanaliza badań <i>OPAL Broaden</i> i <i>Genovese 2007</i>			2 (1,3)	157	3 (1,9)	154	0,64 (0,11; 3,91)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	Zakażenie	0 (0,0)***	106	0 (0,0)** *	105	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>Genovese 2007</i>			0 (0,0)	51	1 (2,0)	49	0,13 (0,003; 6,55)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA± ksLMPCh		PLC± ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Metaanaliza badań <i>OPAL Broaden</i> i <i>Genovese 2007</i>			0 (0,0)	157	1 (0,6)	154	0,13 (0,00; 6,55)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE

\*chory ten był hospitalizowany w celu leczenia zapalenia uchyłka i przerwał podawanie badanego leku, jednak pozwolono mu na kontynuowanie leczenia w fazie otwartej badania

\*\*zarówno jeden jak i drugi chory wymagał hospitalizacji, pierwszy z powodu dożylnego leczenia antybiotykami ropnia podjęzykowego, drugi z powodu konieczności wycięcia łagodnego nowotworu (przyzwojak)

\*\*\*zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania

#### 5.1.4. Zdarzenia niepożądane

Ogółem, w czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 46% chorych z grupy badanej i 35% chorych z grupy kontrolnej, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania udziału w badaniu wystąpiły u ok. 2% chorych leczonych adalimumabem i 1% chorych z grupy kontrolnej. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie dla żadnego z analizowanych zdarzeń niepożądanych.

W czasie 3 miesięcy obserwacji w badaniu *Genovese 2007* częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była mniejsza wśród chorych w grupie stosującej ADA (52,9% chorych) niż w grupie kontrolnej (79,6% chorych). Różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna na korzyść badanej interwencji. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia zanotowano u 1 (2,0%) chorego w grupie ADA i u 2 (4,1%) chorych z grupy kontrolnej.

Wyniki metaanaliz badań *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu w obu przypadkach wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

W badaniu *OPAL Broaden* w żadnej z grup nie odnotowano zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, takich jak: zakażenie wirusem *Herpes zoster*, zakażenie oportunistyczne, nowotwory, zdarzenia sercowo naczyniowe czy perforacja żołądka i jelit. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących adalimumab w badaniu *OPAL Broaden* należały zapalenie jamy nosowej i gardła oraz ból głowy (4,7%

---

chorych), natomiast w grupie kontrolnej najczęściej obserwowano zakażenia górnych dróg oddechowych (4,8% chorych).

W czasie 3 miesięcy obserwacji w badaniu *Genovese 2007* w żadnej z grup nie zanotowano ani jednego przypadku wystąpienia gruźlicy, zakażenia ziarniniakowego, choroby demielinizacyjnej, toczenia indukowanego lekami, zastoinowej niewydolności serca, reakcji immunologicznej oraz nowotworu złośliwego (w tym chłoniaka). Zakażenia ogółem odnotowano u 9 (17,6%) chorych z grupy ADA i u 16 (32,7%) chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak statystycznie istotna. Zaostrzenie łuszczycy oraz zaostrzenie łuszczycowego zapalenia stawów wystąpiły w badaniu istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej. W przypadku pozostałych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Wyniki metaanalizy badań *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami dla częstości występowania bólu głowy oraz zakażenia górnych dróg oddechowych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 102.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	Ogółem	49 (46,2)	106	37 (35,2)*	105	1,58 (0,91; 2,75)	0,11 (-0,02; 0,24)	n/d	NIE
<i>Genovese 2007</i>			27 (52,9)	51	39 (79,6)	49	0,29 (0,12; 0,70)	-0,27 (-0,44; -0,09)	4 (3; 12)	TAK
Metaanaliza badań <i>OPAL Broaden</i> i <i>Genovese 2007</i>			76 (48,4)	157	76 (49,4)	154	0,70 (0,13; 3,70)	-0,07 (-0,44; 0,30)	n/d	NIE
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>		Prowadzące przerwania udziału w badaniu	2 (1,9)	106	1 (1,0)	105	2,00 (0,18; 22,40)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
<i>Genovese 2007</i>			1 (2,0)	51	2 (4,1)**	49	0,47 (0,04; 5,36)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>OPAL Broaden</i> i <i>Genovese 2007</i>			3 (1,9)	157	3 (1,9)	154	0,98 (0,19; 4,90)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>Genovese 2007 (EMA 2005)</i>			O ciężkim stopniu nasilenia	2 (3,9)	51	4 (8,2)	49	0,46 (0,08; 2,63)	-0,04 (-0,14; 0,05)	n/d
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>Genovese 2007</i>	3 mies.	Zakażenia ogółem	9 (17,6)	51	16 (32,7)	49	0,44 (0,17; 1,13)	-0,15 (-0,32; 0,02)	n/d	NIE
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>		Zapalenie jamy nosowej i gardła	5 (4,7)	106	3 (2,9)	105	1,68 (0,39; 7,23)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>		Zakażenie górnych dróg oddechowych	3 (2,8)	106	5 (4,8)	105	0,58 (0,14; 2,50)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
<i>Genovese 2007</i>			7 (13,7)	51	4 (8,2)	49	1,79 (0,49; 6,55)	0,06 (-0,07; 0,18)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza badań <i>OPAL Broaden i Genovese 2007</i>			10 (6,4)	157	9 (5,8)	154	1,09 (0,43; 2,78)	0,00 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>		Zakażenie dróg moczowych	1 (0,9)	106	2 (1,9)	105	0,49 (0,04; 5,49)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie gardła	1 (0,9)	106	1 (1,0)	105	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Zakażenie oportunistyczne*	0 (0,0)	106	0 (0,0)	105	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> *	0 (0,0)	106	0 (0,0)	105	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>Genovese 2007</i>		Gruźlica	0 (0,0)	51	0 (0,0)	49	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Zakażenie ziarniniakowe	0 (0,0)	51	0 (0,0)	49	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	Nowotwór, z wykluczeniem raka skóry niebędącego czerniakiem*	0 (0,0)	106	0 (0,0)	105	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Rak skóry niebędący czerniakiem*	0 (0,0)	106	0 (0,0)	105	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>Genovese 2007</i>		Nowotwór złośliwy (w tym chłoniak)	0 (0,0)	51	0 (0,0)	49	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	Ból głowy	5 (4,7)	106	4 (3,8)	105	1,25 (0,33; 4,79)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
<i>Genovese 2007</i>			0 (0,0)	51	3 (6,1)	49	0,12 (0,01; 1,23)	-0,06 (-0,14; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza badań <i>OPAL Broaden</i> i <i>Genovese 2007</i>			5 (3,2)	157	7 (4,5)	154	0,71 (0,23; 2,18)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
<i>OPAL Broaden</i> (Mease 2017)		Ból kręgosłupa	1 (0,9)	106	1 (1,0)	105	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>Genovese 2007</i>		Choroba demielinizacyjna	0 (0,0)	51	0 (0,0)	49	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>										
<i>OPAL Broaden</i> (Mease 2017)	3 mies.	Zdarzenie sercowo-naczyniowe*	0 (0,0)	106	0 (0,0)	105	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>Genovese 2007</i>		Zastoinowa niewydolność serca	0 (0,0)	51	0 (0,0)	49	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
<i>OPAL Broaden</i> (Mease 2017)	3 mies.	Nudności	4 (3,8)	106	0 (0,0)	105	7,53 (1,05; 54,25)	0,04 (-0,003; 0,08)	n/d	NIE
<i>Genovese 2007</i>		Biegunka nieokreślona	1 (2,0)	51	3 (6,1)	49	0,31 (0,03; 3,05)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
<i>OPAL Broaden</i> (Mease 2017)		Perforacja żołądka i jelit*	0 (0,0)	106	0 (0,0)	105	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
<i>Genovese 2007</i>	3 mies.	Zaostrzenie łuszczycy	2 (3,9)	51	8 (16,3)	49	0,21 (0,04; 1,04)	-0,12 (-0,24; -0,01)	9 (5; 100)	TAK
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
<i>Genovese 2007</i>	3 mies.	Ból pleców	1 (2,0)	51	3 (6,1)	49	0,31 (0,03; 3,05)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
		Zaostrzenie łuszczycowego zapalenia stawów	1 (2,0)	51	7 (14,3)	49	0,12 (0,01; 1,01)	-0,12 (-0,23; -0,02)	9 (5; 50)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Toczeń indukowany lekami	0 (0,0)	51	0 (0,0)	49	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<b>Badania diagnostyczne</b>										
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	Wzrost aktywności transaminazy alaninowej (AIAT)	4 (3,8)	106	0 (0,0)	105	7,53 (1,05; 54,25)	0,04 (-0,003; 0,08)	n/d	NIE
		Wzrost stężenia kinazy kreatynowej we krwi	2 (1,9)	106	1 (1,0)	105	2,00 (0,18; 22,40)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>										
<i>Genovese 2007</i>	3 mies.	Ból w miejscu wkłucia	6 (11,8)	51	6 (12,2)	49	0,96 (0,29; 3,19)	-0,005 (-0,13; 0,12)	n/d	NIE
<i>Genovese 2007 (EMA 2005)</i>		Reakcja immunologiczna	0 (0,0)	51	0 (0,0)	49	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

\*zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; wśród zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem specjalnego zainteresowania, przypadki zakażenia wirusem *Herpes zoster* nie zostały uznane za ciężkie zdarzenia niepożądane, a wszystkie przypadki zakażeń oportunistycznych, nowotworów, zdarzeń sercowo-naczyniowych i perforacji żołądka i jelit zostały odpowiednio ocenione przez niezależny komitet ekspertów

\*\*2 chorych z grupy PLC zaprzestało stosowania substancji badanej, 1 z powodu zaostrzenia łuszczykowego zapalenia stawów, a drugi z powodu doświadczenia reakcji w miejscu wstrzyknięcia

## 5.2. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu na podstawie wyników z otwartej fazy przedłużonej badania *Genovese 2007* (populacja A)

W badaniu *Genovese 2007* chorzy, którzy ukończyli 12.-tygodniową podwójnie zaślepioną fazę badania mogli kontynuować stosowanie terapii ADA przez kolejne 12 tygodni w ramach otwartej fazy przedłużonej. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla chorych z badania *Genovese 2007*, którzy stosowali ADA łącznie przez 24 tygodnie.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ zgon;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 5.2.1. Zgon

W badaniu *Genovese 2007*, u chorych stosujących ADA przez 24 tyg. podobnie jak w przypadku oceny po 3 mies. obserwacji nie zanotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 103.**  
**Częstość występowania zgonu**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			n (%)	N
<i>Genovese 2007</i>	24 tyg.	Zgon	0 (0,0)	97

### 5.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Do 24 tyg. badania *Genovese 2007* w grupie chorych przyjmujących ADA zanotowano 3 przypadki wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, które obejmowały: 1 przypadek wystąpienia niewydolności nerek związany z rabdomiolizą oraz 2 przypadki wystąpienia



nowotworów innych niż rak skóry. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano ani jednego przypadku ciężkiego zakażenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 104.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
<i>Genovese 2007</i>	24 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	3* (3,1)	97
<b>Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
<i>Genovese 2007</i>	24 tyg.	Ciężkie zakażenia	0 (0,0)	97

\*3 ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: 1 przypadek niewydolności nerek związany z rabdomiolizą i 2 przypadki nowotworów (inne niż rak skóry)

### 5.2.3. Zdarzenia niepożądane

W 24 tyg. badania *Genovese 2007* w grupie chorych przyjmujących ADA częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 54,6%, co w porównaniu do częstości zanotowanej wśród chorych z grupy stosującej ADA po 3 mies. badania (52,9%) pozwala na stwierdzenie, że wraz z wydłużeniem czasu stosowania ADA ogółem jego profil bezpieczeństwa nie ulega pogorszeniu.

Zanotowana w 24 tyg. badania częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wynosiła 6% (w 12 tyg. odsetek ten wynosił 1%). Częstość występowania zakażeń w tym etapie badania wynosiła 29,9% w porównaniu do 17,6% obserwowanych po 3 mies. badania. Podczas otwartego etapu badania zaobserwowano 2 dodatkowe zdarzenia niepożądane niezobserwowane w fazie podwójnie zaślepionej. Były to kaszel i zapalenie nosogardzieli, które wystąpiły odpowiednio u 6% i 5% chorych z grupy.

W 24 tyg. badania *Genovese 2007* najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane odnotowane u chorych stosujących ADA obejmowały zakażenie górnych dróg oddechowych nieokreślone i kaszel (po 6% chorych), zapalenie nosogardzieli (5% chorych) oraz zaostrzenie łuszczycy (4% chorych). Pozostałe zdarzenia obserwowano nie częściej niż u 3% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 105.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
Genovese 2007	24 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	53 (54,6)	97
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	6 (6,2)	97
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
Genovese 2007	24 tyg.	Zakażenia ogółem	29 (29,9)	97
		Gruźlica	0 (0,0)	
		Zakażenie ziarniniakowe	0 (0,0)	
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>				
Genovese 2007	24 tyg.	Nowotwór złośliwy (w tym chłoniak)	0 (0,0)	97
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Genovese 2007	24 tyg.	Choroba demielinizacyjna	0 (0,0)	97
		Ból głowy nieokreślony	3 (3,1)	
<b>Zaburzenia serca</b>				
Genovese 2007	24 tyg.	Zastoinowa niewydolność serca	0 (0,0)	97
<b>Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Genovese 2007	24 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych nieokreślone	6 (6,2)	97
		Kaszel	6 (6,2)	
		Zapalenie nosogardzieli	5 (5,2)	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Genovese 2007	24 tyg.	Biegunka nieokreślona	2 (2,1)	97
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
Genovese 2007	24 tyg.	Zaostrzenie łuszczycy	4 (4,1)	97
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
Genovese 2007	24 tyg.	Toczeń indukowany lekami	0 (0,0)	97
		Zaostrzenie łuszczycowego zapalenia stawów	1 (1,0)	
		Ból pleców	2 (2,1)	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>				
Genovese 2007	24 tyg.	Ból w miejscu wkłucia	0 (0,0)	97
Genovese 2005 (EMA 2005)		Reakcja immunologiczna	0 (0,0)	

---

### **5.3. Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badania randomizowanego (populacja B)**

W populacji B analiza bezpieczeństwa adalimumabu względem ETA i względem INF została przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania *Atteno 2010*.

Ocenę przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ ciężkie działania niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### **5.3.1. Ciężkie działania niepożądane**

W badaniu *Atteno 2010* w grupie chorych stosujących INF zaobserwowano 2 przypadki wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (po jednym przypadku zapalenia płuc i trombocytopenii) – oba ustąpiły po zaprzestaniu stosowania INF i wdrożeniu odpowiedniej terapii. W badaniu *Atteno 2010* nie przedstawiono informacji na temat występowania lub braku występowania ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w grupach stosujących ADA i ETA.

#### **5.3.2. Zdarzenia niepożądane**

W ramach przeprowadzonej w badaniu *Atteno 2010* oceny bezpieczeństwa raportowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Ogółem, biorąc pod uwagę wszystkie analizowane grupy chorych, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 15 (15%) ze 100 chorych biorących udział w badaniu. Jak wskazano w publikacji *Atteno 2010* większość zaobserwowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe dane.

---

---

### 5.3.2.1. Zdarzenia niepożądane – ocena ADA względem ETA

Wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych ogółem charakteryzowała się grupa chorych stosujących ETA, w której częstość ta wynosiła 16,7%. W grupie ADA zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u zaledwie 5,9% chorych. Według obliczeń własnych różnica zaobserwowana pomiędzy grupami okazała się być nieistotna statystycznie. Tymczasem według p-wartości wskazanej przez autorów badania ( $p < 0,001$ ) różnica między grupą stosującą ADA a pozostałymi grupami dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych była istotna statystycznie. W badaniu nie zaobserwowano żadnego przypadku wystąpienia gruźlicy ani choroby demielinizacyjnej.

Dokładne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 106.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie ADA względem ETA**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA+ksLMPCh		ETA+ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zdarzenia niepożądane</b>									
<i>Atteno 2010</i>	12 mies.	Zdarzenie niepożądane ogółem	2* (5,9)	34	6* (16,7)	36	0,31 (0,06; 1,67)	-0,11 (-0,25; 0,04)	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<i>Atteno 2010</i>	12 mies.	Gruźlica	0 (0,0)	34	0 (0,0)	36	n/o	0,0000 (-0,05; 0,05)	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
<i>Atteno 2010</i>	12 mies.	Choroba demielinizacyjna	0 (0,0)	34	0 (0,0)	36	n/o	0,0000 (-0,05; 0,05)	NIE

\*wartość obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

---

### 5.3.2.2. Zdarzenia niepożądane – ocena ADA względem INF

W grupie chorych przyjmujących ADA zaobserwowano niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych względem grupy chorych stosujących INF. Częstości te wynosiły odpowiednio 5,9% i 23,3% chorych z danych grup. Według obliczeń własnych i według p-wartości wskazanej przez autorów badania ( $p < 0,001$ ) różnica zaobserwowana pomiędzy grupami okazała się być istotna statystycznie, na korzyść grupy stosującej ADA. Wartość parametru NNT wynosiła 6, co świadczy o dużej sile badanej interwencji. W badaniu nie zaobserwowano żadnego przypadku wystąpienia gruźlicy ani choroby demielinizacyjnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 107.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie ADA względem INF**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA+ksLMPCh		INF+ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
<i>Atteno 2010</i>	12 mies.	Zdarzenie niepożądane ogółem	2* (5,9)	34	7* (23,3)	30	0,21 (0,04; 1,08)	-0,17 (-0,35; -0,004)	6 (3; 250)	TAK p<0,001**
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>Atteno 2010</i>	12 mies.	Gruźlica	0 (0,0)	34	0 (0,0)	30	n/o	0,0000 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
<i>Atteno 2010</i>	12 mies.	Choroba demielinizacyjna	0 (0,0)	34	0 (0,0)	30	n/o	0,0000 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

\*wartość obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

\*\*p-wartość podana w publikacji

## 5.4. Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badań obserwacyjnych (populacja B)

Ocena bezpieczeństwa adalimumabu względem ETA i INF została wykonana na podstawie danych z rejestru *BSRBR* (publikacja *Saad 2010*) oraz danych z rejestru *GISEA* (publikacja *Iannone 2014*). Analiza danych z rejestru *BSRBR* została przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji tj. wynoszącego 18 miesięcy. Również w przypadku danych z rejestru *GISEA* w raporcie uwzględniono jedynie wyniki przedstawione w tej publikacji dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (tj. 24 miesięcy).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla następujących punktów końcowych:

- zgon;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 5.4.1. Zgon

W czasie 18 miesięcy okresu obserwacji w rejestrze *BSRBR* zgon odnotowano u 2,2% chorych stosujących ADA, 4,5% chorych przyjmujących ETA oraz u 4,7% chorych stosujących INF. Różnice między grupą badaną (ADA) a grupami kontrolnymi (ETA i INF) dla częstości występowania zgonu nie były istotne statystycznie.

W tabelach poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 108.**  
**Częstość występowania zgonu – porównanie ADA vs ETA**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		ETA±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zgon</b>									
<i>BSRBR (Saad 2010)</i>	18 mies.	Zgon	2 (2,2)	92	15 (4,5)	333	0,47 (0,11; 2,10)	-0,02 (-0,06; 0,01)	NIE



**Tabela 109.**

**Częstość występowania zgonu – porównanie ADA vs INF**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		INF±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zgon</b>									
<i>BSRBR (Saad 2010)</i>	18 mies.	Zgon	2 (2,2)	92	8 (4,7)	171	0,45 (0,09; 2,18)	-0,03 (-0,07; 0,02)	NIE

### 5.4.2. Zdarzenia niepożądane

W rejestrze *BSRBR* w czasie 18 miesięcy okresu obserwacji u chorych stosujących ADA, chorych przyjmujących ETA oraz u chorych stosujących INF nie odnotowano żadnego przypadku gruźlicy i chłoniaka.

Według danych przedstawionych w rejestrze *G/SEA* u chorych z wielostawowym ŁZS w czasie 24 miesięcy obserwacji zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 11,6% chorych stosujących ADA, 6,9% w grupie ETA oraz u 12,7% chorych w grupie INF. Na podstawie dostępnych danych określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe.

W tabelach poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 110.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie ADA vs ETA**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		ETA±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zdarzenia niepożądane</b>									
<i>GISEA (Iannone 2014)*</i>	24 mies.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	b/d (11,6)	b/d	b/d (6,9)	b/d	n/o	n/o	n/o
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<i>BSRBR (Saad 2010)</i>	18 mies.	Gruźlica	0 (0,0)	92	0 (0,0)	333	n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>									
<i>BSRBR (Saad 2010)</i>	18 mies.	Chłoniak	0 (0,0)	92	0 (0,0)	333	n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE

\*uwzględniono dane dla podgrupy chorych z wielostawowym ŁZS

**Tabela 111.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie ADA vs INF**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		INF±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zdarzenia niepożądane</b>									
<i>GISEA (Iannone 2014)*</i>	24 mies.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	b/d (11,6)	b/d	b/d (12,7)	b/d	n/o	n/o	n/o
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<i>BSRBR (Saad 2010)</i>	18 mies.	Gruźlica	0 (0,0)	92	0 (0,0)	171	n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>									
<i>BSRBR (Saad 2010)</i>	18 mies.	Chłoniak	0 (0,0)	92	0 (0,0)	171	n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE

\*uwzględniono dane dla podgrupy chorych z wielostawowym ŁZS

## **5.5. Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem innych LMPCh na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową – publikacja Lu 2019 (populacja B)**

Dla populacji B porównawczą ocenę skuteczności ADA wykonano względem ETA i INF na podstawie randomizowanego, otwartego badania *Atteno 2010* oraz na podstawie danych z badań obserwacyjnych (tj. danych z rejestru *BSRBR* (publikacja *Saad 2010* i *Saad 2010a*) oraz danych z rejestru *GISEA* (publikacja *Iannone 2014* i publikacja *Iannone 2016*). We wskazanych badaniach ocenę przeprowadzono względem 2 komparatorów. W ramach analizy uzupełniającej, w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla porównania ADA względem innych LMPCh (w tym opcji wskazanych jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu pegol i sekukinumabu) u chorych z aktywną postacią ŁZS, przedstawione w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową – publikacja *Lu 2019*.

W ramach przeglądu metaanalizę sieciową wykonano dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe dane.

### **5.5.1. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane**

Na poniższym schemacie wskazano wyniki metaanalizy sieciowej dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i częstości występowania zdarzeń niepożądanych, przedstawione w przeglądzie systematycznym *Lu 2019*. Wyniki metaanalizy sieciowej wykonanej w przeglądzie *Lu 2019* przedstawiono dla ogólnej populacji chorych (stosujących i niestosujących uprzednio leków biologicznych), gdyż w przypadku oceny bezpieczeństwa wyniki dla populacji chorych niestosującej uprzednio leków biologicznych nie zostały w przeglądzie wyszczególnione.

Opcje terapeutyczne na poniższym rysunku przedstawiono w kolejności od najbezpieczniejszej (porównania należy odczytywać od lewej do prawej). Rankingowanie ocenianych technologii przeprowadzono w przeglądzie za pomocą wartości powierzchni pod

skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA). Jak wskazali autorzy przeglądu dla zdarzeń niepożądanych parametr OR wynoszący powyżej 1<sup>95</sup> wskazuje na korzyść opcji terapeutycznej wskazanej w kolumnie, a dla ciężkich zdarzeń niepożądanych na korzyść opcji terapeutycznej wskazanej w wierszu.

Wyniki metaanalizy sieciowej dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazują, iż ADA jest najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną. Należy zauważyć, iż dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych we wszystkich przypadkach różnice między ADA i lekami wskazanymi jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. certolizumabem pegol, infliksymabem, golimumabem, i sekukinumabem były istotne statystycznie, na korzyść badanej interwencji<sup>96</sup>. Natomiast dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych we wszystkich przypadkach różnice między ADA i lekami wskazanymi jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptem, infliksymabem, golimumabem, certolizumabem pegol i sekukinumabem nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

<sup>95</sup> Prawdopodobnie błąd autorów publikacji. W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego) wartość parametru OR wynosząca powyżej 1 wskazuje na większą szansę wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego (niekorzystny efekt leczenia)

<sup>96</sup> Istotność statystyczną różnic między grupami interpretowano na podstawie wskazanych przez autorów przeglądu wartości OR wraz z 95% CI. W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej

Rysunek 5.

Wyniki metaanalizy sieciowej dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i częstości występowania zdarzeń niepożądanych (populacja ogółem)

ADA	0.69 (0.23,2.04)	0.82 (0.22,2.98)	0.84 (0.19,3.67)	1.06 (0.19,5.81)	0.86 (0.26,2.90)	0.46 (0.04,5.95)	0.38 (0.09,1.65)	0.50 (0.12,2.17)	1.36 (0.27,6.96)	0.81 (0.15,4.48)	1.42 (0.07,28.95)	1.20 (0.32,4.54)	0.73 (0.14,3.88)	0.43 (0.09,2.01)	0.78 (0.23,2.60)	0.51 (0.07,3.61)	0.36 (0.08,1.64)
0.29 (0.12,0.70)	<b>PLA</b>	1.18 (0.59,2.39)	1.22 (0.46,3.27)	1.53 (0.41,5.72)	1.25 (0.73,2.15)	0.67 (0.07,6.76)	0.55 (0.21,1.48)	0.73 (0.27,1.95)	1.17 (0.58,6.67)	1.17 (0.31,4.41)	2.06 (0.12,34.25)	1.73 (0.80,3.76)	1.06 (0.30,3.76)	0.62 (0.20,1.87)	1.12 (0.66,1.91)	0.74 (0.15,3.76)	0.53 (0.19,1.50)
0.28 (0.11,0.71)	0.98 (0.77,1.25)	<b>SEC300</b>	1.03 (0.31,3.45)	1.29 (0.29,5.77)	1.06 (0.51,2.18)	0.57 (0.05,6.34)	0.47 (0.14,1.56)	0.62 (0.18,2.06)	1.66 (0.41,6.80)	0.99 (0.22,4.45)	1.74 (0.10,31.54)	1.47 (0.52,4.16)	0.89 (0.21,3.80)	0.52 (0.14,1.94)	0.95 (0.39,2.29)	0.63 (0.11,3.67)	0.45 (0.13,1.57)
0.28 (0.11,0.72)	0.96 (0.68,1.35)	0.98 (0.64,1.49)	<b>ABA</b>	1.25 (0.24,6.56)	1.02 (0.33,3.18)	0.55 (0.04,6.77)	0.45 (0.11,1.82)	0.60 (0.15,2.41)	1.61 (0.33,7.75)	0.96 (0.18,5.04)	1.69 (0.09,33.16)	1.42 (0.40,4.98)	0.87 (0.17,4.29)	0.50 (0.11,2.24)	0.92 (0.30,2.81)	0.61 (0.09,4.06)	0.43 (0.10,1.82)
0.27 (0.11,0.70)	0.94 (0.68,1.30)	0.96 (0.61,1.44)	0.98 (0.61,1.57)	<b>UST45</b>	0.82 (0.20,3.38)	0.44 (0.03,6.26)	0.36 (0.07,1.87)	0.48 (0.09,2.45)	1.29 (0.33,5.04)	0.77 (0.12,4.94)	1.35 (0.06,30.00)	1.13 (0.25,5.21)	0.69 (0.11,4.32)	0.40 (0.07,2.24)	0.73 (0.18,3.04)	0.49 (0.06,3.92)	0.34 (0.06,1.84)
0.27 (0.11,0.67)	0.93 (0.76,1.14)	0.95 (0.75,1.21)	0.97 (0.65,1.44)	0.99 (0.68,1.45)	<b>SEC150</b>	0.54 (0.05,5.75)	0.44 (0.14,1.36)	0.58 (0.19,1.79)	1.57 (0.41,5.99)	0.94 (0.23,3.91)	1.65 (0.09,28.85)	1.39 (0.54,3.56)	0.85 (0.21,3.37)	0.49 (0.14,1.69)	0.90 (0.42,1.93)	0.59 (0.11,3.28)	0.42 (0.13,1.36)
0.27 (0.09,0.82)	0.93 (0.47,1.85)	0.95 (0.46,1.96)	0.97 (0.45,2.09)	0.99 (0.47,2.11)	1.00 (0.49,2.04)	<b>BRO</b>	0.82 (0.07,10.09)	1.08 (0.09,13.28)	2.92 (0.22,39.77)	1.75 (0.12,24.95)	3.07 (0.08,116.20)	2.58 (0.23,29.36)	1.57 (0.11,21.85)	0.92 (0.07,11.84)	1.67 (0.16,17.81)	1.11 (0.07,18.52)	0.78 (0.06,9.85)
0.26 (0.10,0.71)	0.91 (0.59,1.42)	0.93 (0.56,1.54)	0.95 (0.54,1.67)	0.97 (0.56,1.68)	0.98 (0.60,1.59)	0.98 (0.43,2.20)	<b>CZP</b>	1.31 (0.33,5.27)	3.55 (0.74,17.01)	2.12 (0.41,11.01)	3.72 (0.19,73.00)	3.13 (0.90,10.91)	1.91 (0.38,9.48)	1.11 (0.25,4.89)	2.03 (0.67,6.19)	1.34 (0.20,8.92)	0.95 (0.23,3.98)
0.26 (0.10,0.70)	0.90 (0.57,1.42)	0.92 (0.55,1.54)	0.94 (0.53,1.66)	0.96 (0.55,1.67)	0.97 (0.59,1.59)	0.96 (0.42,2.19)	0.99 (0.52,1.86)	<b>INF</b>	2.70 (0.56,12.96)	1.61 (0.31,8.38)	2.83 (0.14,55.58)	2.38 (0.68,8.32)	1.45 (0.29,7.24)	0.85 (0.19,3.72)	1.54 (0.50,4.72)	1.02 (0.15,6.79)	0.72 (0.17,3.03)
0.25 (0.10,0.65)	0.88 (0.64,1.21)	0.90 (0.60,1.34)	0.92 (0.58,1.47)	0.94 (0.68,1.29)	0.95 (0.65,1.38)	0.94 (0.44,2.00)	0.97 (0.56,1.67)	0.98 (0.56,1.71)	<b>UST90</b>	0.60 (0.10,3.61)	1.05 (0.05,22.43)	0.88 (0.21,3.74)	0.54 (0.09,3.13)	0.31 (0.06,1.63)	0.57 (0.15,2.16)	0.38 (0.05,2.87)	0.27 (0.05,1.33)
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	<b>ETN</b>	1.76 (0.08,39.19)	1.48 (0.32,6.83)	0.90 (0.14,5.64)	0.52 (0.09,2.94)	0.96 (0.23,3.99)	0.63 (0.08,5.13)	0.45 (0.08,2.41)
0.25 (0.08,0.78)	0.86 (0.42,1.78)	0.88 (0.41,1.89)	0.90 (0.40,2.00)	0.92 (0.42,2.02)	0.92 (0.44,1.96)	0.92 (0.34,2.49)	0.94 (0.40,2.20)	0.96 (0.41,2.25)	0.98 (0.44,2.16)	--	<b>GUS</b>	0.84 (0.05,15.50)	0.51 (0.02,11.18)	0.30 (0.01,6.12)	0.54 (0.03,9.51)	0.36 (0.01,9.24)	0.26 (0.01,5.12)
0.22 (0.09,0.56)	0.77 (0.58,1.02)	0.79 (0.54,1.14)	0.80 (0.52,1.25)	0.82 (0.53,1.25)	0.83 (0.59,1.17)	0.82 (0.39,1.72)	0.84 (0.50,1.42)	0.86 (0.50,1.46)	0.87 (0.57,1.34)	--	0.89 (0.41,1.94)	<b>GOL</b>	0.61 (0.14,2.70)	0.36 (0.09,1.37)	0.65 (0.25,1.66)	0.43 (0.07,2.58)	0.30 (0.08,1.11)
0.20 (0.08,0.52)	0.71 (0.51,0.97)	0.72 (0.48,1.07)	0.74 (0.46,1.17)	0.75 (0.48,1.18)	0.76 (0.52,1.10)	0.76 (0.36,1.60)	0.77 (0.45,1.33)	0.78 (0.45,1.37)	0.80 (0.51,1.26)	--	0.82 (0.37,1.80)	0.92 (0.60,1.40)	<b>TOF</b>	0.58 (0.11,3.15)	1.06 (0.27,4.20)	0.70 (0.09,5.51)	0.50 (0.10,2.58)
0.18 (0.07,0.47)	0.63 (0.43,0.92)	0.64 (0.40,1.01)	0.65 (0.39,1.09)	0.67 (0.40,1.10)	0.67 (0.44,1.04)	0.67 (0.31,1.47)	0.69 (0.38,1.23)	0.70 (0.38,1.26)	0.71 (0.43,1.17)	--	0.73 (0.32,1.65)	0.81 (0.51,1.31)	0.89 (0.54,1.46)	<b>IXE80Q4W</b>	1.83 (0.53,6.26)	1.21 (0.17,8.61)	0.86 (0.32,2.29)
0.18 (0.07,0.46)	0.64 (0.53,0.78)	0.65 (0.48,0.89)	0.67 (0.45,0.99)	0.68 (0.47,0.99)	0.69 (0.52,0.91)	0.68 (0.34,1.39)	0.70 (0.43,1.14)	0.71 (0.43,1.17)	0.73 (0.50,1.06)	--	0.74 (0.35,1.57)	0.83 (0.59,1.17)	0.91 (0.62,1.32)	1.02 (0.66,1.57)	<b>APR</b>	0.66 (0.12,3.64)	0.47 (0.15,1.51)
0.16 (0.05,0.53)	0.56 (0.26,1.22)	0.57 (0.26,1.29)	0.59 (0.25,1.36)	0.60 (0.26,1.38)	0.60 (0.27,1.34)	0.60 (0.22,1.68)	0.62 (0.25,1.50)	0.64 (0.26,1.53)	0.64 (0.28,1.47)	--	0.65 (0.23,1.88)	0.73 (0.32,1.66)	0.90 (0.35,1.83)	0.88 (0.38,2.12)	0.88 (0.40,1.95)	<b>CLA</b>	0.71 (0.10,4.87)
0.16 (0.06,0.42)	0.56 (0.38,0.82)	0.57 (0.36,0.90)	0.58 (0.35,0.98)	0.59 (0.36,0.98)	0.60 (0.39,0.93)	0.60 (0.27,1.31)	0.61 (0.34,1.10)	0.62 (0.34,1.13)	0.63 (0.38,1.05)	--	0.65 (0.28,1.47)	0.72 (0.45,1.17)	0.79 (0.48,1.31)	0.89 (0.60,1.32)	0.87 (0.56,1.35)	0.99 (0.42,2.35)	<b>IXE80Q2W</b>

Opcja terapeutyczna  
 Zdarzenia niepożądane OR (95% CI)  
 Ciężkie zdarzenia niepożądane OR (95% CI)

---

\*ABA: abatacept; ADA: adalimumab; APR: apremilast; CLA: klazakizumab; CZP: certolizumab pegol; ETN: etanercept; GOL: golimumab; GUS: guselkumab; INF: infliksymab; IXEQ2W: iksekizumab podawany co 2 tyg.; IXEQ4W iksekizumab podawany co 4 tyg.; SEC150: sekukinumab 150 mg; SEC300: sekukinumab 300 mg; TOF: tofacytynib; UST45: ustekinumab 45 mg; UST90: ustekinumab 90 mg; PLA: placebo  
Źródło: opracowanie własne na podstawie przeglądu *Lu 2019*

---

## 5.5.2. Ranking opcji terapeutycznych

W przeglądzie systematycznym *Lu 2019* przedstawiono ranking opcji terapeutycznych pod kątem oceny bezpieczeństwa leczenia dla ogólnej populacji chorych (stosujących i niestosujących uprzednio leków biologicznych). Rankingowanie ocenianych technologii przeprowadzono w przeglądzie za pomocą wartości powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA).

Według rankingu najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych u chorych z aktywnym ŁZS (ogółem) jest ADA. W odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych rankingowanie wykazało, iż adalimumab jest 5. najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną (na pierwszym miejscu wskazano ustekinumab w dawce 90 mg).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 112.**  
**Ranking opcji terapeutycznych pod kątem oceny bezpieczeństwa leczenia (SUCRA)**

Opcja terapeutyczna	Zdarzenia niepożądane*	Ciężkie zdarzenia niepożądane*
Placebo	73,6	45,2
Tofacytynib	29,1	49,8
Apremilast	18,6	53,7
Sekukinumab 150 mg	<b>62,3</b>	<b>60,1</b>
Sekukinumab 300 mg	<b>68,9</b>	<b>56,7</b>
Iksekizumab 80 mg co 2 tyg.	11,1	19,5
Iksekizumab 80 mg co 4 tyg.	20,0	26,4
Brodalumab	59,2	37,0
Guselkumab	51,6	67,2
Ustekinumab 45 mg	63,1	65,3
Ustekinumab 90 mg	54,6	76,7
Klazakizumab	18,6	37,9
Abatacept	65,3	57,7
Adalimumab	<b>99,7</b>	<b>64,4</b>
Certolizumab pegol	<b>58,4</b>	<b>20,7</b>
Etanercept	-	<b>54,6</b>
Golimumab	<b>38,2</b>	<b>75,9</b>
Infliksymab	<b>57,5</b>	<b>31,3</b>



---

\*pogrubioną czcionką oznaczono dane dla adalimumabu i substancji czynnych wskazanych jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych

Źródło: opracowanie własne na podstawie przeglądu *Lu 2019*

---

## 5.6. Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych

Ocenę bezpieczeństwa terapii adalimumabem przeprowadzono na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych: *ACCLAIM* (publikacja *Gladman 2010*) i *STEREO* (publikacja *Van den Bosch 2010*) względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgon;
- ⊕ ciężkie działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki podano w poniższych podrozdziałach.

### 5.6.1. Zgon

W czasie 12 tygodni terapii ADA u chorych uczestniczących w badaniu *ACCLAIM* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki

**Tabela 113.**  
**Częstość występowania zgonu**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPC <sub>h</sub>	
			n (%)	N
<i>ACCLAIM (Gladman 2010)</i>	12 tyg.	Zgon	0 (0,0)	127

### 5.6.2. Ciężkie działania niepożądane

W czasie 12 tygodni terapii ADA u chorych uczestniczących w badaniu *ACCLAIM* nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego działania niepożądanego.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki

**Tabela 114.**  
**Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			n (%)	N
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Ciężkie działania niepożądane ogółem	0 (0,0)	127

### 5.6.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie 12 tygodni stosowania ADA u chorych uczestniczących w badaniach ACCLAIM i STEREO ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły odpowiednio u 2,4% i 4,1% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu wystąpiły w badaniu ACCLAIM u 1 (0,8%) chorego.

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, u chorych najczęściej występowały nasilenie ŁZS (artropatia łuszczycowa), udar naczyniowy mózgu i zakrzepica naczyń mózgowych (każde ze zdarzeń u 1 (0,8%) chorego w badaniu ACCLAIM) i zakażenia (u 3 (0,7%) chorych uczestniczących w badaniu STEREO). Pozostałe raportowane ciężkie zdarzenia niepożądane występowały w badaniu STEREO nie częściej niż u 0,2% chorych.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 115.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	3 (2,4)	127
STEREO (Van den Bosch 2010)			18 (4,1) <sup>^^</sup>	442
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	1 (0,8) <sup>*</sup>	127
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
STEREO (Van den Bosch 2010)	12 tyg.	Zakażenie	3 (0,7) <sup>^^^</sup>	442
		Pierwotne atypowe zapalenie płuc	1 (0,2)	442
		Ropień zęba	1 (0,2)	442
		Gruźlicze zapalenie krtani	1 (0,2) <sup>^</sup>	442
		Posocznica moczopochodna	1 (0,2) <sup>^</sup>	442
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			n (%)	N
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Nasilenie ŁZS (artropatia łuszczycowa)	1 (0,8)***	127
Zaburzenia serca				
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Udar naczyniowy mózgu	1 (0,8)*	127
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
STEREO (Van den Bosch 2010)	12 tyg.	Toksyczne zapalenie wątroby	1 (0,2)	442
Procedury medyczne i chirurgiczne				
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Zakrzepica naczyń mózgowych	1 (0,8)**	127

\*zdarzenie wystąpiło w 72. dniu badania u 73-letniej kobiety; u chorej przerwano stosowanie badanego leku

\*\*zdarzenie wystąpiło u 31-letniej kobiety w 94. dniu badania; chora została hospitalizowana

\*\*\*zdarzenie wystąpiło u 53-letniego mężczyzny w 105. dniu badania; chory został hospitalizowany

^zdarzenia wystąpiły u tej samej 65-letniej chorej w 13. i 24. tygodniu po pierwszym podaniu ADA

^^łącznie odnotowano wystąpienie 21 ciężkich zdarzeń niepożądanych

^^^łącznie odnotowano wystąpienie 4 ciężkich zakażeń

#### 5.6.4. Zdarzenia niepożądane

W czasie 12 tygodni stosowania ADA u chorych uczestniczących w badaniach ACCLAIM i STEREO zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły odpowiednio u 63,8% i 70,1% chorych. Zdarzenia niepożądane odnotowane u chorych uczestniczących w badaniu ACCLAIM miały głównie łagodny stopień nasilenia.

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, u chorych najczęściej występowały zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (u 18,1% chorych w badaniu ACCLAIM), zakażenie górnych dróg oddechowych i ból głowy (w badaniu ACCLAIM odnotowano każde ze zdarzeń u 4,7% chorych). Pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane występowały w obu badaniach nie częściej niż u 0,8% chorych. W obu badaniach nie zgłoszono żadnego przypadku nowotworu złośliwego, choroby demielinizacyjnej i zastoinowej niewydolności serca.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 116.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
			n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	81 (63,8)	127
STEREO (Van den Bosch 2010)			310 (70,1)	442
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	55 (43,3)	127
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	38 (29,9)	127
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	5 (3,9)	127
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	23 (18,1)	127
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (4,7)	127
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Kandydoza	1 (0,8)*	127
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Grzybica układowa	1 (0,8)*	127
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Gruźlica	0 (0,0)	127
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>				
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Nowotwór złośliwy	0 (0,0)	127
STEREO (Van den Bosch 2010)			0 (0,0)	442
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Ból głowy	6 (4,7)	127
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Choroba demielinizacyjna	0 (0,0)	127
STEREO (Van den Bosch 2010)			0 (0,0)	442
<b>Zaburzenia serca</b>				
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Zastoinowa niewydolność serca	0 (0,0)	127
STEREO (Van den Bosch 2010)			0 (0,0)	442
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
STEREO (Van den Bosch 2010)	12 tyg.	Reakcja toczniopodobna	0 (0,0)	442

\*zdarzenie szczególnego zainteresowania; zdarzenie ustąpiło po zastosowaniu leczenia i nie było związane z utratą chorego z badania

## 5.7. Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego

Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem możliwa była na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego *Teoli 2012*, w którym oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych i konieczność przyjmowania przez chorych dodatkowych leków.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

### 5.7.1. Zdarzenia niepożądane

W czasie 6 miesięcy badania *Teoli 2012* u 17,5% chorych odnotowano reakcję w miejscu wstrzyknięcia, a u 12,5% chorych zakażenie dróg moczowych, które ustąpiło po podaniu doustnych leków przeciwdrobnoustrojowych i nie wymagało zaprzestania terapii ADA

Żaden z chorych nie wymagał podania dodatkowych leków w czasie 6 miesięcy trwania badania *Teoli 2012*.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 117.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
<i>Teoli 2012</i>	6 mies.	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	7 (17,5)	40
		Zakażenie dróg moczowych	5 (12,5)*	40

\*zdarzenie to ustąpiło po podaniu doustnych leków przeciwdrobnoustrojowych i nie wymagało zaprzestania terapii ADA

---

## 6. Ocena utrzymywania się skuteczności terapii po zakończeniu terapii biologicznej – populacja C

Jak wskazano w rozdziale 3.4, populacja C rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych, chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, wykazujących skuteczność terapii adalimumabem* w ramach *Programu lekowego i spełniających kryteria wyłączenia z Programu lekowego* z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby (tj. chorzy u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach *Programu lekowego* uzyskano niską aktywność choroby i utrzymuje się ona przez okres 12-15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną w *Programie lekowym* przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy), tzn. chorzy zaprzestający stosowania skutecznej terapii w ramach Programu lekowego.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab) będzie mógł być stosowany u tych chorych bez względu na czas utrzymywania się adekwatnej odpowiedzi na terapię adalimumabem (tj. utrzymującej się niskiej aktywności choroby).

W wyniku I etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono w głównych bazach medycznych badań klinicznych, dotyczących porównania zastosowania adalimumabu u chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* i u których uzyskano adekwatną odpowiedź na terapię adalimumabem (tj. utrzymującą się niską aktywność choroby) i była ona kontynuowana długookresowo względem przerwania skutecznej terapii ADA. Odnaleziono natomiast badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA dla populacji A i B na postawie których możliwe będzie wnioskowanie o długookresowej (maks. 48 mies.) skuteczności i bezpieczeństwa ADA. **Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA (w tym dane długoterminowe) zaprezentowane dla populacji A i B (Rozdziały 4 - 5 niniejszej analizy) wskazują na wzrost lub utrzymywanie**

---

---

**się skuteczności terapii ADA oraz brak pogorszenia profilu bezpieczeństwa ADA wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii.**

W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie III etapu wyszukiwania umożliwiającego zidentyfikowanie badań, w których skuteczna terapia lekami biologicznymi jest przerywana. W III etapie przeglądu poszukiwano badań pierwotnych umożliwiających ocenę czasu utrzymywania skuteczności terapii po zakończeniu terapii biologicznej (poszukiwano badań dla chorych skutecznie leczonych uprzednio inhibitorami TNF<sup>97</sup>, tj. adalimumabem, ale także innymi inhibitorami TNF niż adalimumab bądź badań dla chorych skutecznie leczonych uprzednio sekukinumabem, jeśli odnalezienie danych dla ADA nie będzie możliwe). W ramach aktualnej praktyki klinicznej u chorych z analizowanej populacji docelowej konieczne jest bowiem (zgodnie z zapisami *Programu lekowego*) przerwanie skutecznego leczenia biologicznego. Chorzy ci mogą stosować jedynie najlepsze leczenie wspomagające tj. ksLMPCh.

Celem niniejszego rozdziału jest ocena utrzymywania się korzystnego efektu zdrowotnego osiągniętego w trakcie terapii biologicznej. Oceny tej dokonano na podstawie wyników badań obserwacyjnych *Araujo 2013*, *Cantini 2008*, *Chimenti 2013* oraz publikacji zawierających dane z rejestru *CORRONA* (publikacja *Huynh 2017* oraz publikacja *Harrold 2018*). **Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale dla populacji C powinny być interpretowane w odniesieniu do danych dotyczących długoterminowej oceny skuteczności ADA zaprezentowanych w niniejszym raporcie dla populacji A i B.**

W badaniach *Araujo 2013* oraz *Cantini 2008* przedstawiono wyniki łącznie dla chorych uprzednio leczonych ksLMPCh lub lekami biologicznymi z grupy inhibitorów TNF (dane dla podgrup wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie prezentowano w każdym przypadku, kiedy w taki sposób zostały przedstawione w publikacjach).

Z badania *Chimenti 2013* uwzględniono dane dotyczące chorych po terapii etanerceptem, będącym przedstawicielem leków z grupy inhibitorów TNF.

Z kolei w ramach publikacji danych z rejestru *CORRONA* przedstawiono dane dla chorych, którzy zakończyli terapię lekami z grupy inhibitorów TNF (zgodnie z danymi z publikacji *Harrold*

---

<sup>97</sup> czynnik martwicy nowotworów

---



---

2018 ok. 51% chorych było leczonych adalimumabem) i którzy charakteryzowali się niską aktywnością choroby<sup>98</sup>.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

## **6.1. Ocena na podstawie badań obserwacyjnych, prospektywnych (chorzy po zakończeniu skutecznej terapii MTX lub lekami z grupy inhibitorów TNF)**

Ocenę przeprowadzono na podstawie obserwacyjnych badań *Araujo 2013* i *Cantini 2008* względem punktów końcowych dotyczących nawrotu i remisji choroby.

W badaniu *Araujo 2013* brali udział chorzy, u których stwierdzono trwającą remisję choroby przez co najmniej 6 miesięcy (definiowaną jako brak objawów mięśniowo-szkieletowych, brak lub minimalna choroba obejmująca skórę/paznokcie) po zaprzestaniu terapii bLMPCh lub ksLMPCh. W badaniu *Cantini 2008* analizie poddano chorych na ŁZS i RZS, u których zaprzestawano leczenia ksLMPCh lub bLMPCh w przypadku stwierdzenia klinicznej remisji choroby w okresie od stycznia 2003 r. do grudnia 2005 r. (remisję określono na podstawie kryteriów ACR). Ze względu na kryteria włączenia do niniejszego raportu, w analizie przedstawiono wyniki dla populacji chorych na ŁZS po zastosowaniu bLMPCh i – w celu kompleksowego przedstawienia danych – dla populacji ogółem.

Okres obserwacji chorych w badaniu *Araujo 2013* trwał do wystąpienia nawrotu choroby lub maksymalnie do 6 mies. trwania remisji choroby po zaprzestaniu stosowania leków, natomiast w badaniu *Cantini 2008* wynosił on średnio 19 (SD: 4,3) miesięcy.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

---

<sup>98</sup> niska aktywność choroby definiowana była jako wynik w skali CDAI  $\leq 10$  oraz wynik w skali PGA  $\leq 20/100$  [Huyh 2017]

---

## 6.1.1. Nawrót choroby

### 6.1.1.1. Częstość występowania nawrotu choroby

W badaniu *Araujo 2013* po zaprzestaniu terapii bLMPCh i ksLMPCh nawrót choroby odnotowano u 20 (76,9%) spośród 26 chorych na ŁZS z trwającą remisją choroby. W podgrupie 12 chorych po zaprzestaniu leczenia bLMPCh odsetek ten wyniósł 83,3%. Jak wskazali autorzy badania ponad dwie trzecie chorych musiało wznowić leczenie pierwotnie stosowanymi lekami w ciągu pierwszych 6 miesięcy od zakończenia terapii. Ponadto, u 1 chorego odnotowano powrót aktywności choroby zaledwie 30 dni po 6-miesięcznej wizycie kontrolnej, co sugeruje, że nawrót ŁZS może wystąpić nawet po 6-miesięcznym okresie wolnym od objawów choroby.

Autorzy badania wskazali także na brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy chorymi, którzy zaprzestali leczenia bLMPCh (inhibitorami TNF) oraz tymi, którzy zaprzestali leczenia ksLMPCh (MTX).

U wszystkich 20 (100,0%) chorych po zaprzestaniu terapii ksLMPCh i bLMPCh nawrót choroby charakteryzował się obecnością bólu i/lub obrzęku stawów oraz zapaleniem stawów. Jak wskazali autorzy badania *Araujo 2013* nie odnotowano jedynie zaostrzenia choroby skóry, które występowałyby bez nawrotu objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego. Odsetek chorych, u których rozwinęły się objawy postaci osiowej choroby lub związane z zapaleniem przyczepów ścięgnistych był niski i wyniósł odpowiednio 15% i 20%<sup>99</sup>. Autorzy publikacji wskazali także, iż wszyscy chorzy powrócili do pierwotnie stosowanych terapii (w tym dawkowania) LMPCh, a ponowną remisję uzyskano u wszystkich chorych w czasie 3 miesięcy.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

---

<sup>99</sup> w badaniu *Araujo 2013* w porównaniu z danymi z tabeli 4., w tekście publikacji autorzy wskazują na odsetek wynoszący 15,0%, nieznana jest przyczyna rozbieżności danych

---

**Tabela 118.**  
**Częstość występowania nawrotu choroby**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		Zaprzestanie leczenia LMPCh			
					n (%)	N		
Araujo 2013	Maks. 6 mies.*	Nawrót choroby	Ogółem	Chorzy po zaprzestaniu terapii ksLMPCh i bLMPCh	Ogółem	20 (76,9)	26	
					Mężczyźni	18 (69,2)	26	
				Chorzy po zaprzestaniu terapii bLMPCh		10 (83,3)	12	
					Ból stawów i/lub obrzęk stawów	Chorzy po zaprzestaniu terapii ksLMPCh i bLMPCh	20 (100,0)	20**
				Zapalenie stawów***	20 (100,0)		20**	
				Ból pleców wywołany procesem zapalnym	3 (15,0)		20**	
				Zapalenie przyczepów ścięgniastych	4 (20,0)^		20**	
				Łuszczyca skóry	16 (80,0)^^		20**	

\*chorzy brali udział w badaniu aż do wystąpienia nawrotu choroby lub maksymalnie do 6 mies. trwania remisji choroby po zaprzestaniu stosowania leków

\*\*dane przedstawiono dla chorych z nawrotem choroby

\*\*\*≥1 obrzęknięty staw

^w badaniu Araujo 2013 w porównaniu z danymi z tabeli 4., w tekście publikacji autorzy wskazują na odsetek wynoszący 15,0%, nieznana jest przyczyna rozbieżności danych

^^w badaniu Araujo 2013 w porównaniu z danymi z tabeli 4., w tekście publikacji autorzy wskazują na odsetek wynoszący 75,0% (15 chorych), nieznana jest przyczyna rozbieżności danych

### 6.1.1.2. Zmiany w parametrach składowych oceny nawrotu choroby

Ogółem w badaniu Araujo 2013 u 20 chorych po zaprzestaniu terapii ksLMPCh i bLMPCh, u których wystąpił nawrót choroby odnotowano wzrost wartości ocenianych parametrów takich jak: liczba tkliwych i obrzękniętych stawów, ocena w skali PASI, ocena aktywności choroby na skali VAS przez lekarza lub chorego czy ocena bólu przez chorego na skali VAS, względem wartości z początku badania.

Autorzy badania nie przedstawili danych umożliwiających określenie istotności statystycznej tych zmian, jednak wskazali, iż największe różnice między wynikami z początku i końca badania zaobserwowano dla punktów końcowych raportowanych przez chorego.

---

Po maksymalnie 6 mies. badania *Araujo 2013* nawrót choroby, definiowany jako nawrót zapalenia stawów, charakteryzowała obecność średnio 4 tkliwych stawów<sup>100</sup> oraz 2 obrzękniętych stawów. Nasilenie dolegliwości stawowych znalazło również odzwierciedlenie w znacznym wzroście oceny nasilenia bólu ocenianym na skali VAS przez chorych (4,21 cm) i ogólnej ocenie aktywności choroby również ocenianej samodzielnie przez chorego na skali VAS (4,19 cm). Objawy skórne w czasie nawrotu choroby miały łagodny do umiarkowanego stopień nasilenia – średni wynik PASI wyniósł 1,22.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

---

<sup>100</sup> w treści publikacji autorzy badania wskazują na 4 bolesne stawy, ale biorąc pod uwagę oceniano parametry w badaniu stwierdzono, iż mogło chodzić o tkliwe stawy (analogicznie jak oceniane w tabeli 4. publikacji *Araujo 2013*)

---

**Tabela 119.**  
**Zmiany w parametrach składowych oceny nawrotu choroby**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Zaprzestanie leczenia LMPCh						
				Wartość początkowa, średnia (SD)	N**	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	Różnica średnich <sup>#</sup>	IS zmiany	
Araujo 2013	Maks. 6 mies.*	Nawrót choroby	Chorzy po zaprzestaniu terapii ksLMPCh i bLMPCh	Liczba tkliwych stawów***	0,15 (0,49)	20	4,05 (5,06)	19***	3,9	b/d
				Liczba obrzękniętych stawów <sup>^</sup>	0,05 (0,22)	20	2,53 (3,24)	19 <sup>^</sup>	2,48	b/d
				Ocena w skali PASI	0,28 (0,63)	20	1,22 (1,21)	17 <sup>^^</sup>	0,94	b/d
				Ocena aktywności choroby na skali VAS przez chorego [cm]	0,79 (0,88)	20	4,19 (1,81)	20**	3,4	b/d
				Ocena aktywności choroby na skali VAS przez lekarza [cm]	0,08 (0,17)	20	3,79 (1,38)	19 <sup>^^^</sup>	3,71	b/d
				Ocena bólu na skali VAS przez chorego [cm]	0,61 (0,79)	20	4,21 (1,74)	20**	3,6	b/d

\*chorzy brali udział w badaniu aż do wystąpienia nawrotu choroby lub maksymalnie do 6 mies. trwania remisji choroby po zaprzestaniu stosowania leków

\*\*dane przedstawiono dla chorych z nawrotem choroby

\*\*\*oceniano 68 stawów; wyniki przedstawiono dla 19 chorych z nawrotem choroby, dla których dostępne były dane

<sup>^</sup>oceniano 66 stawów; wyniki przedstawiono dla 19 chorych z nawrotem choroby, dla których dostępne były dane

<sup>^^</sup>wyniki przedstawiono dla 17 chorych z nawrotem choroby, dla których dostępne były dane

<sup>^^^</sup>wyniki przedstawiono dla 19 chorych z nawrotem choroby, dla których dostępne były dane

<sup>#</sup>na podstawie obliczeń własnych

### 6.1.1.3. Czas do wystąpienia nawrotu choroby

Średni czas do wystąpienia nawrotu choroby w badaniu *Araujo 2013* wyniósł 10,6 tygodnia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 120.**  
**Czas do wystąpienia nawrotu choroby**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Zaprzestanie leczenia LMPCh	
				Średnia (SD)	N
<i>Araujo 2013</i>	Maks. 6 mies.*	Czas do wystąpienia nawrotu choroby [tyg.]	Chorzy po zaprzestaniu terapii ksLMPCh i bLMPCh	10,6 (7,4)**	20***

\*chorzy brali udział w badaniu aż do wystąpienia nawrotu choroby lub maksymalnie do 6 mies. trwania remisji choroby po zaprzestaniu stosowania leków

\*\*przeliczono z dni (74,50, SD: 51,72) na tygodnie w celu ujednoczenia prezentacji danych w ramach niniejszej części opracowania

\*\*\*dane przedstawiono dla chorych z nawrotem choroby

### 6.1.2. Remisja choroby

Zgodnie z protokołem od stycznia 2003 r. do grudnia 2005 r. terapia ksLMPCh i bLMPCh została zaprzestana u chorych na ŁZS, jeśli uzyskali oni remisję kliniczną. W tym okresie u 37 (50,7%) chorych wystąpił co najmniej 1 epizod remisji (łącznie odnotowano 44 epizody remisji). Odsetek chorych w podgrupie poddanej terapii inhibitorami TNF, którzy w związku z uzyskaniem remisji zaprzestali terapii wynosił 79,5%.

#### 6.1.2.1. Czas trwania remisji choroby

Średni czas trwania remisji choroby u chorych na ŁZS po zaprzestaniu terapii ksLMPCh i bLMPCh wyniósł 52 tygodnie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 121.**  
**Czas trwania remisji choroby**

Badanie	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	Podgrupa	Zaprzestanie leczenia LMPCh	
				Średnia (SD)	N
<i>Cantini 2008</i>	19 (4,3) mies.	Czas trwania remisji choroby [tyg.]	Chorzy po zaprzestaniu terapii ksLMPCh i bLMPCh	52 (10,4)	73

\*wartość przeliczona z miesięcy (12, SD: 2,4) na tygodnie w celu ujednolicenia prezentacji danych w ramach niniejszej części opracowania

## 6.2. Ocena na podstawie badania obserwacyjnego retrospektywnego (chorzy po zakończeniu skutecznej terapii ETA)

Ocenę przeprowadzono na podstawie obserwacyjnego jednoramiennego badania *Chimenti 2013* względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ czas do wystąpienia nawrotu choroby;
- ⊕ ocena w skali PASI;
- ⊕ ocena aktywności choroby;
- ⊕ stężenie CRP.

W badaniu *Chimenti 2013* brali udział chorzy na ŁZS, którzy zaprzestali leczenia ETA po wystąpieniu trwałej klinicznej i serologicznej remisji choroby, definiowanej jako remisja trwająca >36 tyg. lub występująca w czasie 3 kolejnych wizyt zaplanowanych co 4 tyg. W badaniu nie przedstawiono informacji umożliwiających określenie okresu obserwacji od zaprzestania leczenia ETA, ogółem badanie trwało od stycznia 2006 r. do lutego 2010 r.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

### 6.2.1. Czas do wystąpienia nawrotu choroby

Średni czas do wystąpienia nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia ETA wynosił 18,47 tyg., przy czym u chorych leczonych ETA ≤72 tyg. wynosił on 18,1 tyg., a u chorych stosujących ETA >72 tyg. wyniósł 18,74 tyg.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 122.**  
**Czas do wystąpienia nawrotu choroby**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Zaprzestanie leczenia ETA	
				Średnia (zakres)	N
<i>Chimenti 2013</i>	b/d*	Czas do wystąpienia nawrotu choroby [tyg.]	Ogółem	18,47 (4; 52)**	47
			Chorzy leczeni ≤72 tyg.	18,1 (12; 46)	b/d
			Chorzy leczeni >72 tyg.	18,74 (11; 52)	b/d

\*w badaniu nie przedstawiono informacji umożliwiających określenie okresu obserwacji od zaprzestania leczenia ETA, ogółem badanie trwało od stycznia 2006 r. do lutego 2010 r.

\*\*SD: 1,62 tyg.

### 6.2.2. Ocena w skali PASI

W badaniu *Chimenti 2013* w populacji ogółem w czasie nawrotu choroby odnotowano znamienne statystycznie wzrost wyniku w skali PASI względem wartości obserwowanych po odstawieniu ETA o około 4,15. W przypadku chorych leczonych wcześniej ETA <72 tyg. wzrost ten wyniósł 4,05, a u chorych stosujących ETA >72 tyg. wyniósł 4,25. Niemożliwe było określenie istotności statystycznej tej zmiany w przypadku analizy podgrup.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.



**Tabela 123.**  
**Zmiana wyniku w skali PASI**

Badanie	OBS, średnia (zakres)*	Punkt końcowy	Podgrupa	Zaprzestanie leczenia ETA					
				Wartość początkowa, średnia (SD)**	N	Wartość końcowa, średnia (SD)***	N	Różnica średnich	IS zmiany^
<i>Chimenti 2013</i>	18,47 (4; 52)	Wynik w skali PASI	Ogółem	0,8021 (0,1989)	47	4,953 (0,6062)	47	4,1509^^	TAK p<0,0001
	18,1 (12; 46)		Chorzy leczeni <72 tyg.	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	4,05^^^	b/d
	18,74 (11; 52)		Chorzy leczeni >72 tyg.	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	4,25^^^	b/d

\*biorąc pod uwagę, iż oceniano wyniki od zaprzestania leczenia ETA do wystąpienia nawrotu choroby, jako okres obserwacji dla tego punktu końcowego przyjęto czas do wystąpienia nawrotu choroby

\*\*po zaprzestaniu leczenia ETA

\*\*\*w czasie wystąpienia nawrotu choroby

^informacje przedstawione przez autorów badania

^^obliczenia własne

^^^średnia zmiana przedstawiona przez autorów badania

---

### 6.2.3. Ocena aktywności choroby

U chorych z populacji ogółem po zaprzestaniu stosowania ETA w czasie nawrotu choroby odnotowano istotny statystycznie wzrost aktywności choroby wg DAS28-ESR o 2,458. U chorych leczonych wcześniej ETA <72 tyg. wzrost ten wyniósł 2,41, natomiast u chorych stosujących ETA >72 tyg. wyniósł 2,49. Niemożliwe było określenie istotności statystycznej tej zmiany w przypadku analizy podgrup.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

---

**Tabela 124.**  
**Zmiana aktywności choroby wg DAS28-ESR**

Badanie	OBS, średnia (zakres)*	Punkt końcowy	Podgrupa	Zaprzestanie leczenia ETA					
				Wartość początkowa, średnia (SD)**	N	Wartość końcowa, średnia (SD)***	N	Różnica średnich	IS zmiany^
Chimenti 2013	18,47 (4; 52)	Aktywność choroby wg DAS28-ESR	Ogółem	2,350 (0,1001)	47	4,808 (0,1137)	47	2,458^^	TAK p<0,0001
	18,1 (12; 46)		Chorzy leczeni <72 tyg.	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	2,41^^^	b/d
	18,74 (11; 52)		Chorzy leczeni >72 tyg.	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	2,49^^^	b/d

\*biorąc pod uwagę, iż oceniano wyniki od zaprzestania leczenia ETA do wystąpienia nawrotu choroby, jako okres obserwacji dla tego punktu końcowego przyjęto czas do wystąpienia nawrotu choroby

\*\*po zaprzestaniu leczenia ETA

\*\*\*w czasie wystąpienia nawrotu choroby

^informacje przedstawione przez autorów badania

^^obliczenia własne

^^^średnia zmiana przedstawiona przez autorów badania

---

#### 6.2.4. Stężenie CRP

Stężenie CRP uległo znamiennej statystycznie wzrostowi o około 1,74 mg/dl w czasie nawrotu choroby względem wartości odnotowanych po zaprzestaniu stosowania ETA. W przypadku chorych leczonych wcześniej ETA <72 tyg. wzrost ten wyniósł 2,04 mg/dl, a u chorych stosujących ETA >72 tyg. wyniósł 1,41 mg/dl. Niemożliwe było określenie istotności statystycznej tej zmiany w przypadku analizy podgrup.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 125.**  
**Zmiana stężenia CRP**

Badanie	OBS, średnia (zakres)*	Punkt końcowy	Podgrupa	Zaprzestanie leczenia ETA					
				Wartość początkowa, średnia (SD)**	N	Wartość końcowa, średnia (SD)***	N	Różnica średnich	IS zmiany^
Chimenti 2013	18,47 (4; 52)	Stężenie CRP [mg/dl]	Ogółem	0,4049 (0,04926)	47	2,143 (0,197)	47	1,7381^^	TAK p<0,0001
	18,1 (12; 46)		Chorzy leczeni <72 tyg.	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	2,04^^^	b/d
	18,74 (11; 52)		Chorzy leczeni >72 tyg.	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	1,41^^^	b/d

\*biorąc pod uwagę, iż oceniano wyniki od zaprzestania leczenia ETA do wystąpienia nawrotu choroby, jako okres obserwacji dla tego punktu końcowego przyjęto czas do wystąpienia nawrotu choroby

\*\*po zaprzestaniu leczenia ETA

\*\*\*w czasie wystąpienia nawrotu choroby

^informacje przedstawione przez autorów badania

^^obliczenia własne

^^^średnia zmiana przedstawiona przez autorów badania

### **6.3. Ocena na podstawie danych rejestrowych (chorzy po zakończeniu skutecznej terapii lekami z grupy inhibitorów TNF)**

Dane z rejestru *CORRONA* przedstawiono na podstawie wyników zaprezentowanych w publikacjach *Huynh 2017* i *Harrold 2018*.

Ocena została przeprowadzona w stosunku do częstości występowania nawrotu choroby / utraty korzyści klinicznej z leczenia, zmiany aktywności choroby oraz jakości życia.

W publikacji *Huynh 2017* zaprezentowano wyniki, które dotyczą ogółem 5 945 chorych na PsA, spośród których terapię lekami z grupy inhibitorów TNF zakończyło 325 dorosłych chorych cechujących się niską aktywnością choroby (definiowaną jako uzyskanie przez chorych wyniku w skali CDAI  $\leq 10$  oraz wyniku w skali PGA  $\leq 20/100^{101}$ ) oraz dostępne były dla nich dane z okresu obserwacji. Ostatecznie do analizy w ramach publikacji *Harrold 2018* włączono 94 chorych. W obydwu publikacjach wskazano, że około połowa chorych w ramach leczenia skojarzonego stosowała metotreksat. Ograniczeniem populacji chorych uwzględnionych w rejestrze *CORRONA* jest m.in. wysoki odsetek chorych leczonych mniej niż co najmniej dwoma ksLMPCh.

W przypadku chorych, dla których dostępne były wyniki po wielu kursach leczenia autorzy badania wykorzystywali wyłącznie dane dotyczące pierwszego z nich.

W publikacjach nie przedstawiono informacji na temat okresu obserwacji.

---

<sup>101</sup> w publikacji *Harrold 2018* podano jedynie przykładowe kryterium w postaci wyniku w skali CDAI  $\leq 10$ , jednak z dużym prawdopodobieństwem przyjęto kryteria jak w publikacji *Huynh 2017*

---

### 6.3.1. Nawrót choroby lub utrata korzyści klinicznej z leczenia

#### 6.3.1.1. Częstość występowania utraty korzyści klinicznej z leczenia

Utrata korzyści klinicznej z leczenia była definiowana w publikacji *Huynh 2017* jako wzrost wyniku w skali CDAI powyżej 10 punktów, wzrost nasilenia objawów skórnych powyżej 20 lub wzrost dawek LMPCh lub prednizonu albo rozpoczęcie terapii prednizonem, ksLMPCh lub bLMPCh.

Wyniki wskazują na stosunkowo wysoki odsetek chorych ogółem (ok. 45%), u których doszło do utraty korzyści klinicznej z leczenia. Najczęściej odnotowywano utratę korzyści zdrowotnej w związku ze wzrostem wyniku w skali CDAI >10 (31,5%) oraz ze zwiększeniem dawki metotreksatu (23,3%).

Zestawiono ponadto dane dotyczące utraty korzyści klinicznej z leczenia w podgrupach wyodrębnionych ze względu na liczbę zastosowanych uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF. W grupie chorych po więcej niż 1 leku z grupy inhibitorów TNF utratę klinicznej korzyści z leczenia ogółem stwierdzano częściej niż w grupie chorych po jednym leku (ok. 48% vs ok. 42%). Największą różnicę pomiędzy podgrupami zaobserwowano w zakresie wzrostu wyniku w skali CDAI >10 punktów, z powodu której ponad 3-krotnie częściej odnotowywano utratę korzyści klinicznej z leczenia w grupie chorych po 2-4 lekach z grupy inhibitorów TNF.

Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 126.**  
**Częstość utraty korzyści klinicznej z leczenia**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Zaprzestanie leczenia inhibitorem TNF					
		Ogółem		Po 1. inhibitorze TNF		Po 2., 3. lub 4. inhibitorze TNF	
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<b>Utrata korzyści klinicznej z leczenia</b>							
<b>CORRONA</b> <i>(Huynh 2017)</i>	Ogółem	146 (44,9)	325	72 (42,1)	171	74 (48,1)	154
	Wzrost CDAI >10	46 (31,5)	146	10 (13,9)	72	36 (48,6)	74
	Pogorszenie objawów skórnych >20	23 (15,8)	146	7 (9,7)	72	16 (21,6)	74
	Rozpoczęcie lub wznowienie leczenia inhibitorem TNF	10 (6,8)	146	5 (6,9)	72	5 (6,8)	74

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Zaprzestanie leczenia inhibitorem TNF					
		Ogółem		Po 1. inhibitorze TNF		Po 2., 3. lub 4. inhibitorze TNF	
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
	Rozpoczęcie terapii prednizonem lub zwiększenie dawki	14 (9,6)*	146	4 (5,6)**	72	10 (13,5)***	74
	Rozpoczęcie terapii MTX	5 (3,4)	146	1 (1,4)	72	4 (5,4)	74
	Zwiększenie dawki MTX	34 (23,3)	146	12 (16,7)	72	22 (29,7)	74
	Rozpoczęcie terapii innym niż MTX ksLMPCh	5 (3,4)	146	2 (2,8)	72	3 (4,1)	74
	Zwiększenie dawki innym niż MTX ksLMPCh	3 (2,1)	146	1 (1,4)	72	2 (2,7)	74

\*w tym rozpoczęcie terapii prednizonem u 3 chorych (2,1%), a zwiększenie dawki u 11 chorych (7,5%)

\*\*w tym rozpoczęcie terapii prednizonem u 1 chorego (1,4%), a zwiększenie dawki u 3 chorych (4,2%)

\*\*\*w tym rozpoczęcie terapii prednizonem u 2 chorych (2,7%), a zwiększenie dawki u 8 chorych (10,8%)

### 6.3.1.2. Częstość występowania nawrotu choroby (ang. *rebound*)

Nawrót objawów choroby (ang. *rebound*) był w publikacji *Harrold 2018* definiowany jako wzrost wyniku w skali CDAI powyżej 10, wznowienie uprzednio zakończonej terapii lekami z grupy inhibitorów TNF lub innym bLMPCh z uwzględnieniem lub bez uwzględnienia kryterium CDAI.

Tak zdefiniowany nawrót odnotowano u 73,4% chorych. Najczęściej stwierdzano go w wyniku wystąpienia konieczności rozpoczęcia leczenia bLMPCh łącznie ze wzrostem wyniku w skali CDAI.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 127.**  
**Częstość nawrotu choroby**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Zaprzestanie leczenia inhibitorem TNF	
		n (%)	N
<b>Nawrót (ang. <i>rebound</i>) choroby</b>			
<b>CORRONA</b> <i>(Harrold 2018)</i>	Ogółem	69 (73,4)	94
	Wzrost CDAI >10	15 (21,7)	69
	Rozpoczęcie leczenia bLMPCh bez wzrostu wyniku w skali CDAI	24 (34,8)	69
	Rozpoczęcie leczenia bLMPCh ze wzrostem wyniku w skali CDAI	30 (43,5)	69



### 6.3.1.3. Czas do utraty korzyści klinicznej z leczenia

Dane dotyczące mediany czasu do utraty przez chorych korzyści z leczenia biologicznego wskazują, że u chorych poddanych analizie w publikacji *Huynh 2017* wynosił on 126,5 tygodnia. Autorzy publikacji wskazali, iż na ostatniej wizycie kontrolnej u 179 chorych (55,1%) stwierdzono utrzymywanie się korzyści klinicznej po zakończeniu terapii inhibitorami TNF

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 128.**  
**Czas do utraty korzyści klinicznej z leczenia**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Zaprzestanie leczenia inhibitorem TNF	
		Mediana (95% CI)	N
<i>CORRONA (Huynh 2017)</i>	Czas do utraty korzyści klinicznej z leczenia [tyg.]	126,5 (b/d)*	325

\*estymacja metodą Kaplana-Meiera; wartość przeliczona z miesięcy (29,2 mies.) na tygodnie w celu ujednolicenia prezentacji danych w ramach niniejszej części opracowania

W publikacji *Huynh 2017* przedstawiono również informację, iż zwiększone ryzyko utraty korzyści z leczenia stwierdzono w podgrupach:

- ⊕ chorych z wyższą aktywnością choroby w momencie przerwania leczenia (CDAI  $\geq 3,2$  vs CDAI  $< 3,2$ ; HR<sup>102</sup>=1,43; p-wartość = 0,032<sup>103</sup>);
- ⊕ chorych palących papierosy vs niepalący (HR=1,78, p-wartość=0,027);
- ⊕ chorych z wynikiem w skali PGA wynoszącym co najmniej 5 vs  $< 5/10$  (HR= 1,70; p-wartość=0,007);
- ⊕ chorych z wynikiem w zmodyfikowanej skali DAS wskazującym na umiarkowaną aktywność choroby vs niska aktywność choroby (HR=1,65; p=0,017<sup>104</sup>).

<sup>102</sup> hazard względny

<sup>103</sup> w abstrakcie przedstawiono wartość 0,32, jednak w związku z zaistnieniem rozbieżności przyjęto ostatecznie jako prawidłową wartość 0,032, ponieważ odzwierciedlała ona interpretację wyników przedstawioną w treści publikacji przez jej autorów

<sup>104</sup> w tabeli wskazano na p-wartość wynoszącą 0,012 – nie zidentyfikowano źródła niespójności (niespójność nie wpływa na zmianę wniosku w zakresie oceny istotności statystycznej wyniku)

#### 6.3.1.4. Czas do wystąpienia nawrotu choroby (ang. *rebound*)

Czas do wystąpienia nawrotu choroby oszacowano na 34,7 tygodnia (mediana).

W publikacji *Harrold 2018* wskazano, iż na wizycie po wystąpieniu nawrotu (ang. *rebound*), 59/69 (73%) chorych znajdowało się w okresie remisji lub cechowało się niską aktywnością choroby.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 129.**  
**Czas do wystąpienia nawrotu choroby (ang. *rebound*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Zaprzestanie leczenia inhibitorem TNF	
		Mediana (95% CI)	N
<i>CORRONA (Harrold 2018)</i>	Czas do wystąpienia nawrotu choroby (ang. <i>rebound</i> ) [tyg.]	34,7 (26,0; 52,0)*	94

\*estymacja metodą Kaplana-Meiera; wartość przeliczona z miesięcy (8,0; 95%CI: 6,0; 12,0) na tygodnie w celu ujednoczenia prezentacji danych w ramach niniejszej części opracowania

#### 6.3.2. Ocena aktywności choroby

Oceny aktywności choroby dokonano w publikacji *Harrold 2018* na podstawie zmiany wyniku w skalach CDAI oraz PGA. Ocena w skali PGA została dokonana z perspektywy chorych oraz lekarzy. Dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące oceny zmiany nasilenia objawów bólowych w ocenie chorych. Wyniki zostały przedstawione graficznie, jednak ze względu na brak dokładnego oznaczenia wartości na osi Y zrezygnowano z odczytywania poszczególnych wyników a prezentację wyników na potrzeby niniejszego opracowania ograniczono do możliwie jak najdokładniejszego opisu.

Czas od zakończenia terapii inhibitorami TNF do pierwszej wizyty kontrolnej wyniósł 6,8 miesiąca (mediana; IQR: 5,2; 8,1).

Wyniki badania wskazują na znamiennej statystycznie wzrost średniego wyniku w skali CDAI względem wartości początkowej. Autorzy publikacji wskazali, iż wynik w skali CDAI na pierwszej wizycie kontrolnej po zakończeniu terapii inhibitorami TNF wyniósł średnio 8,2 (SD: 8,1), podczas gdy w czasie stwierdzenia nawrotu (ang. *rebound*) wzrósł do średnio 13,5 (SD:10,1).

---

Istotny statystycznie wzrost wyników zaobserwowano również w zakresie oceny w skali PGA dokonanej zarówno przez chorych, jak i lekarzy ( $p \leq 0,01$ ). W stosunku do oceny zmiany nasilenia objawów bólowych przez chorych także odnotowano znamienne statystycznie różnicę w stosunku do wartości początkowej.

### **6.3.3. Jakość życia**

Jakość życia w publikacji *Harrold 2018* oceniano za pomocą zmodyfikowanego kwestionariusza HAQ. Ze względu na niską jakość danych przedstawionych graficznie odstąpiono od ich odczytywania i ograniczono prezentację danych wyłącznie do opisu.

Czas od zakończenia terapii inhibitorami TNF do pierwszej wizyty kontrolnej wyniósł 6,8 miesiąca (mediana; IQR: 5,2; 8,1). W tym czasie nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy względem wartości początkowych w zakresie jakości życia ocenianej za pomocą zmodyfikowanego kwestionariusza HAQ.

---

## 7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

### 7.1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

## 7.2. Ocena na podstawie dokumentu *EMA 2018*

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono także na podstawie danych z dokumentu *EMA 2018*.

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2018*, do **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych ze stosowaniem leku Hyrimoz® należą:

- ⊕ poważne zakażenia, w tym zapalenie uchyłków i zakażenia oportunistyczne, np. inwazyjne zakażenia grzybicze, zakażenia pasożytnicze, legionelloza i gruźlica;
  - ⊕ reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B;
  - ⊕ zapalenie trzustki;
  - ⊕ chłoniak;
  - ⊕ HSTCL;
  - ⊕ białaczka;
  - ⊕ NMSC;
  - ⊕ czerniak
  - ⊕ rak z komórek Merkla;
  - ⊕ zaburzenia demielinizacyjne (w tym stwardnienie rozsiane, zespół Guillain-Barre i zapalenie nerwu wzrokowego,
  - ⊕ reakcje immunologiczne (w tym reakcje toczniopodobne i reakcje alergiczne);
  - ⊕ sarkoidoza;
  - ⊕ zastoinowa niewydolność serca;
  - ⊕ zawał mięśnia sercowego;
  - ⊕ zdarzenie mózgowo-naczyniowe;
  - ⊕ śródmiąższowa choroba płuc;
  - ⊕ zatorowość płucna;
  - ⊕ zapalenie naczyń krwionośnych skóry;
  - ⊕ zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy;
  - ⊕ pogarszające się i nowe przypadki łuszczycy;
  - ⊕ zaburzenia hematologiczne;
  - ⊕ perforacja jelitowa;
  - ⊕ zwężenie jelit w chorobie Crohna;
  - ⊕ niewydolność wątroby i inne zdarzenia wątrobowe;
  - ⊕ podwyższony poziom transaminazy alaninowej;
-

- ⊕ autoimmunologiczne zapalenie wątroby;
- ⊕ błędy lekarskie i niewłaściwa administracja leku.

Wśród **potencjalnych zagrożeń** wskazano w dokumencie *EMA 2018*:

- ⊕ inne nowotwory (z wyjątkiem chłoniaka, HSTCL, białaczki, NMSC, czerniaka oraz raka komórek Merkla);
- ⊕ zapalenie naczyń (inne niż skórne);
- ⊕ PML;
- ⊕ RPLS;
- ⊕ ALS;
- ⊕ rak okrężnicy u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego;
- ⊕ zakażenia u niemowląt narażonych na adalimumab w macicy;
- ⊕ zastosowanie niezgodne ze wskazaniem.

**Brak jest dokładnych danych na temat stosowania leku dotyczących:**

- ⊕ chorych z zaburzeniami immunologicznymi albo z powodu innych chorób (np. cukrzyca, niewydolność nerek lub wątroby, zakażenie HIV (ludzki wirus niedoboru odporności), nadużywanie alkoholu i narkotyków) albo z powodu stosowania leków (np. chemioterapia pooperacyjna, leki przeciwdziałające odrzucaniu przeszczepu) – u chorych tych może występować podwyższone ryzyko związane z zakażeniami lub inne zagrożenia;
- ⊕ informacji odnośnie bezpieczeństwa w długoterminowym leczeniu dzieci w wieku od 6 lat do 18 lat z chorobą Crohna (ChLC);
- ⊕ kobiet w ciąży i w okresie laktacji;
- ⊕ remisja - wycofanie - ponowne leczenie i leczenie epizodyczne w łuszczycy, ChLC, WZJG i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (JIA) ;
- ⊕ bezpieczeństwa w długoterminowym leczeniu osób dorosłych z ropnym zapaleniem gruczołów apokrynowych (HS ang. *hidradenitis suppurativa*);
- ⊕ bezpieczeństwa w długoterminowym leczeniu osób dorosłych z zapaleniem błony naczyniowej oka.

Produkt leczniczy Hyrimoz® jest przeznaczony do stosowania w tych samych wskazaniach terapeutycznych jak w przypadku produktu leczniczego Humira®, tj. reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (wielostawowe młodzieńcze

idiopatyczne zapalenie stawów i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych), spondyloartropatia osiowa (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych), łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycyca, łuszczycyca plackowata u dzieci, HS, w tym młodzieńczy HS, ChLC, ChLC u dzieci, niezakaźne zapalenie błony naczyniowej oka, w tym zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Badania kliniczne w celu wykazania podobieństwa pomiędzy produktem leczniczym Hyrimoz<sup>®</sup> i produktem leczniczym Humira<sup>®</sup> przeprowadzono u zdrowych ochotników (farmakokinetyka, bezpieczeństwo i tolerancja), a także u chorych z łuszczycą (skuteczność, bezpieczeństwo, tolerancja i farmakokinetyka). Badanie potwierdzające skuteczność produktu leczniczego Hyrimoz<sup>®</sup> zostało odpowiednio zaprojektowane w celu wykazania biopodobieństwa.

W pierwotnej analizie łącznych wyników zebranych od chorych rekrutowanych w krajach Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych wykazano biopodobność między produktem leczniczym Hyrimoz<sup>®</sup> a produktem leczniczym Humira<sup>®</sup> dla pierwszorzędowego punktu końcowego w ramach oceny skuteczności (wskaźnik odpowiedzi PASI75 w 16. tygodniu). Ocena drugorzędowych punktów końcowych w całym okresie leczenia wykazała, że produkt leczniczy Hyrimoz<sup>®</sup> i produkt leczniczy Humira<sup>®</sup> są (opisowo) podobne. Porównawcze wyniki oceny bezpieczeństwa u zdrowych ochotników, jak również u chorych z łuszczycą, w dużej mierze potwierdzają biopodobność produktu leczniczego Hyrimoz<sup>®</sup> w stosunku do produktu leczniczego Humira<sup>®</sup>. W programie badawczym nie stwierdzono znaczącej różnicy w występowaniu zdarzeń niepożądanych.

Wnioskodawca przedstawił kompleksowy zestaw modeli dotyczących jakości, poziomu przedklinicznego i klinicznego w celu uzasadnienia ekstrapolacji wyników dla produktu leczniczego Hyrimoz<sup>®</sup> do wszystkich wskazań zarejestrowanych dla produktu leczniczego Humira<sup>®</sup>. **Na podstawie przeglądu przedłożonych danych uznano, iż produkt leczniczy Hyrimoz<sup>®</sup> jest biopodobny do produktu leczniczego Humira<sup>®</sup>. W związku z tym stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Hyrimoz<sup>®</sup> porównywalny jest z produktem referencyjnym.**

W dokumencie wydanym przez EMA w 2018 roku uznano, iż stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego **Hyrimoz<sup>®</sup> jest korzystny w leczeniu czynnego i postępującego**

---

łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniej stosowane leki modyfikujące przebieg choroby była niewystarczająca [EMA 2018].

## 8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa adalimumabu<sup>105</sup> została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ ChPL Hyrimoz®;
- ⊕ 19 komunikatów PRAC;
- ⊕ FDA 2011a, FDA 2011b, FDA 2015a, FDA 2015b, FDA 2018;
- ⊕ komunikat URPLW MiPB 2008;
- ⊕ dane ze strony internetowej ADRReports;
- ⊕ dane ze strony internetowej WHO UMC.

### 8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 8.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

##### Identyfikowalność produktu

W celu jak najdokładniejszego ustalenia, jakie biologiczne produkty lecznicze zastosowano, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podanego produktu leczniczego.

##### Zakażenia

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

---

<sup>105</sup> przedstawiono także informacje z dokumentów/komunikatów wydanych dla referencyjnego produktu leczniczego dla leku Hyrimoz® tj. dla leku Humira®. Oba produkty lecznicze zawierają bowiem tą samą substancję czynną – adalimumab

---

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

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

### **Poważne zakażenia**

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

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

### **Gruźlica**

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

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hyrimoz® wszystkich chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego

wcześniej przebytej przez chorego gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich chorych należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w „Karcie Przypominającej dla Pacjenta”. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych lub osób z upośledzeniem odporności. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Hyrimoz®.

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy. W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Hyrimoz®, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania leku Hyrimoz®, należy również rozważyć u chorych z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia.

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

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

### **Inne zakażenia oportunistyczne**

U chorych otrzymujących adalimumab obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u chorych otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.



---

U chorych, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Hyrimoz®. U tych chorych rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu chorych z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

### **Reaktywacja zapalenia wątroby typu B**

U chorych, przewlekłych nosicieli wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV), tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV, otrzymujących antagonistę TNF w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hyrimoz®, u chorych należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U chorych z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Hyrimoz®, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia chorych będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu leczniczego Humira® i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

### **Zaburzenia neurologiczne**

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

---

---

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

### **Reakcje alergiczne**

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

### **Działania immunosupresyjne**

W badaniu 64 chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych adalimumabem nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

### **Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne**

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u chorych otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u chorych leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie

---

---

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

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

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

Nie przeprowadzono badań z udziałem chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub chorych, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Hyrimoz® u tych chorych. Wszystkich chorych, a w szczególności chorych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz®. U chorych leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla. W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u chorych leczonych infliksymabem w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Wszyscy chorzy byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność

---

---

podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u chorych – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, chorych z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub chorych z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

### **Reakcje hematologiczne**

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

### **Szczepienia**

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie do wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących adalimumab. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hyrimoz® przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

---

Chorzy leczeni produktem leczniczym Humira® mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych (np. szczepionki przeciwgruźliczej). U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

### **Zastoinowa niewydolność serca**

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U chorych otrzymujących adalimumab informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Hyrimoz® u chorych z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA<sup>106</sup>). Lek Hyrimoz® jest przeciwwskazany w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Hyrimoz® u chorych, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

### **Zjawiska autoimmunizacyjne**

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

### **Równoczesne podawanie biologicznych LMPCh lub inhibitorów TNF**

Ciężkie zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym inhibitorem TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry

---

<sup>106</sup>Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

---

w połączeniu z innymi inhibitorami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą.

Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi LMPCh (np. anakinra i abatacept) lub innymi inhibitorami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

### **Operacje chirurgiczne**

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

### **Niedrożność jelita cienkiego**

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że adalimumab nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

### **Stosowanie u chorych w podeszłym wieku**

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

## **8.1.2. Częstość występowania działań niepożądanych**

Adalimumab badano u 9 506 chorych w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub więcej. W badaniach tych uczestniczyli chorzy z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych) oraz

---

chorzy z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka.

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 chorych otrzymujących adalimumab oraz 3 801 chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego. Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla chorych przyjmujących adalimumab i 5,4% dla chorych z grup kontrolnych.

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

#### *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W tabeli poniżej, działania niepożądane uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq$

1/1 000 do < 1/100), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do < 1/1 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach.

**Tabela 130.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem**

Adalimumab		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki) (ICD-10 <sup>107</sup> : J00-J06) <sup>^</sup>	Bardzo często
	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów	Często
	Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i> ), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków <sup>1)</sup>	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny	Często
	Chłoniak*, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak*	Niezbyt często
	Białaczka <sup>1)</sup>	Rzadko
	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy <sup>1)</sup> , rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry) <sup>1)</sup>	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość (ICD-10: D72)	Bardzo często
	Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	Często
	Samoistna plamica małopłytkowa	Niezbyt często
	Pancytopenia	Rzadko

<sup>107</sup>Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych



Adalimumab		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)	Często
	Sarkoidoza <sup>1)</sup> , zapalenie naczyń	Niezbyt często
	Anafilaksja <sup>1)</sup>	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia lipidów (ICD-10: E75)	Bardzo często
	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie	Często
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy (ICD-10: G44)	Bardzo często
	Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	Często
	Udar mózgu <sup>1)</sup> , drżenia mięśniowe, neuropatia	Niezbyt często
	Stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo) <sup>1)</sup>	Rzadko
Zaburzenia w obrębie oka	Pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka	Często
	Podwójne widzenie	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Często
	Głuchota, szумы uszne	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Tachycardia	Często
	Zawał mięśnia sercowego <sup>1)</sup> , zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	Niezbyt często
	Zatrzymanie akcji serca	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiatek	Często
	Tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma, duszność, kaszel	Często
	Zator tętnicy płucnej <sup>1)</sup> , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy <sup>1)</sup>	Niezbyt często
	Zwłóknienie płuc <sup>1)</sup>	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha (ICD-10: R10), nudności i wymioty (ICD-10: R11)	Bardzo często
	Krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)	Często
	Zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	Niezbyt często
	Perforacja jelita <sup>1)</sup>	Rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ICD-10: R74)	Bardzo często

Adalimumab		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny	Niezbyt często
	Zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B <sup>1)</sup> , autoimmunologiczne zapalenie wątroby <sup>1)</sup>	Rzadko
	Niewydolność wątroby <sup>1)</sup>	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka) (ICD-10: R74)	Bardzo często
	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp) <sup>1)</sup> , pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie <sup>1)</sup> , świąd	Często
	Poty nocne, blizna	Niezbyt często
	Rumień wielopostaciowy <sup>1)</sup> , zespół Stevensa-Johnsona <sup>1)</sup> , obrzęk naczynioruchowy <sup>1)</sup> , zapalenie naczyń skóry <sup>1)</sup> liszajowate zmiany skórne <sup>1)</sup>	Rzadko
	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego <sup>1)</sup>	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe (ICD-10: M00-M99)	Bardzo często
	Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	Często
	Rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy	Niezbyt często
	Zespół toczniopodobny <sup>1)</sup>	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek, krwiomocz	Często
	Oddawanie moczu w nocy	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia) (ICD-10: T80)	Bardzo często
	Bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka <sup>1)</sup>	Często
	Zapalenie	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Zaburzenia gojenia	Często

\* w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

<sup>1)</sup> w tym dane z doniesień spontanicznych

<sup>^</sup>kody ICD-10 podano jedynie dla zdarzeń występujących bardzo często

---

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Hyrimoz®* [ChPL Hyrimoz®] oraz *Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych* [Klasyfikacja ICD-10]

Profil bezpieczeństwa u chorych z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych leczonych adalimumabem raz w tygodniu był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Profil bezpieczeństwa u chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka leczonych adalimumabem co drugi tydzień był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

### **8.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych**

#### **Odczyn w miejscu wstrzyknięcia**

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, u 12,9% chorych leczonych adalimumabem wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk) w porównaniu do 7,2% chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania produktu leczniczego.

#### **Zakażenia**

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, współczynnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjentorok u chorych leczonych adalimumabem oraz 1,46 na pacjentorok u chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość chorych kontynuowała stosowanie adalimumabu po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania poważnych zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u chorych leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjentorok u chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych adalimumab u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydioidomykoza, zakażenie *Pneumocystis*,

---

kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrenia utajonego procesu chorobowego.

### **Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne**

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych leku Humira® u dorosłych trwających co najmniej 12 tygodni, u chorych z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczykowym zapaleniem stawów, łuszczyką, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4, 10,5) na 1000 pacjento-lat u 5 291 chorych leczonych adalimumabem w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1000 pacjento-lat u 3 444 chorych z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u chorych leczonych adalimumabem oraz 3,8 miesiąca u chorych z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0, 13,0) na 1000 pacjento-lat u chorych leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1000 pacjento-lat u chorych z grup kontrolnych.

Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4, 5,4) na 1000 pacjento-lat u chorych leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjento-lat u chorych z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1000 pacjento-lat u chorych leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjento-lat u chorych z grup kontrolnych. Gdy rozpatruje się łącznie części tych badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6 427 chorych i ponad 26 439 pacjento-lat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjento-lat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, od stycznia 2003 do grudnia 2010, głównie u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosi około 2,7 na 1000 pacjento-lat. Zgłaszane współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1000 pacjento-lat

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu informowano o rzadkich przypadkach chłoniaka T komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem.

### **Autoprzeciwiąca**

Próbki surowicy chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwiąt. W tych badaniach klinicznych, u 11,9% chorych leczonych adalimumabem i u 8,1% chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwiąt przeciwdrdrowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch chorych z 3 441 leczonych adalimumabem we wszystkich badaniach stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycowym zapaleniu stawów, pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan chorych poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego chorego nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek lub objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT  $\geq 3$  x górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 3,7% chorych leczonych adalimumabem i 1,6% chorych otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach chorzy ze zwiększoną aktywnością aminotrasferazy alaninowej nie wykazywali objawów podmiotowych, a w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednak po wprowadzeniu leku do obrotu u chorych otrzymujących adalimumab odnotowano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, w tym autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

---

## 8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono 19 dokumentów wydanych przez PRAC odnoszących się do adalimumabu. Wśród zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych informacje o możliwym nasileniu objawów zapalenia skórno-mięśniowego oraz uzupełnienia wynikające z odnotowanych przypadków pominięcia dawki leku na skutek nieprawidłowego działania urządzeń służących do wstrzykiwania zostały, zgodnie z zaleceniem Komitetu, zamieszczone w ulotce zawierającej informacje dotyczące produktu leczniczego Hyrimoz®.

### **PRAC 2018**

W dokumencie wskazano na odnotowanie sygnałów o ryzyku wystąpienia chłoniaka u chorych z chorobą zapalną jelit, stosujących m.in. adalimumab. Jak podkreślono w komunikacie PRAC informacje na temat ryzyka rozwoju chłoniaka są już zawarte w charakterystykach produktu leczniczego dla adalimumabu, ale zagrożenie to należy nadal monitorować.

W komunikacie wskazano także na sygnały dotyczące wystąpienia rogowacenia liszajowego.

### **PRAC 2017**

W dokumencie wskazano że w oparciu o przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stosunek korzyści do ryzyka dla adalimumabu w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje bez zmian. Niemniej jednak ChPL powinna zostać zaktualizowana by zawierała stwierdzenie, że reakcje alergiczne dla tego leku mogą w rzadkich przypadkach zagrażać życiu. W następnym raporcie PSUR, podmiot odpowiedzialny powinien także uwzględnić szereg kwestii dotyczących bezpieczeństwa w tym skumulowany przegląd wszystkich przypadków zapalenia szpiku i przegląd zdarzeń związanych z biegunką oraz ocenić czy wymagana jest aktualizacja ChPL.

### **PRAC 2016a i PRAC 2016b**

W dokumentach wskazano na zidentyfikowanie przypadków występowania kłębuszkowego zapalenia nerek podczas stosowania adalimumabu. W wyniku oceny dostępnych danych dla adalimumabu stwierdzono brak wystarczających dowodów wskazujących na bezpośredni

---

---

związek między stosowaniem adalimumabu a występowaniem kłębuszkowego zapalenia nerek. Nie zalecono podejmowania dodatkowych czynności związanych z w/w zgłoszeniem (w tym konieczności aktualizacji ChPL).

#### **PRAC 2016c i PRAC 2016d**

W dokumentach *PRAC 2016c* i *PRAC 2016d* wskazano na potrzebę wykonania wnikliwej zbiorczej analizy przypadków wystąpienia ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej (Zespół Sweet'a) u chorych stosujących adalimumab. Odnotowano 5 przypadków ustąpienia objawów zespołu Sweet'a po zaprzestaniu podawania adalimumabu oraz jeden przypadek nawrotu objawów po wznowieniu terapii. W związku z powyższym komitet zalecił, aby podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w ciągu 90 dni szczegółowy przegląd wszystkich raportowanych przypadków ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej związanych ze stosowaniem ADA. W raporcie powinien zostać uwzględniony przegląd przypadków odnotowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, przypadków z badań klinicznych oraz dostępnych danych literaturowych, a także w miarę możliwości dane dotyczące skutków zaprzestania oraz wznowienia terapii. Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić analizę możliwych związków przyczynowo-skutkowych oraz zaproponować prawdopodobny mechanizm w/w oddziaływania. Podmiot odpowiedzialny powinien także rozważyć potrzebę skorygowania informacji dotyczących produktu oraz złożyć odpowiednią propozycję zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

#### **PRAC 2016e i PRAC 2015a**

W dokumentach *PRAC 2016e* i *PRAC 2015a* komitet ocenił dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny w związku ze zgłoszeniem przypadków wystąpienia niedokrwistości autoimmunohemolitycznej oraz niedokrwistości hemolitycznej. Ze względu na brak wystarczających dowodów wskazujących na bezpośredni związek między stosowaniem adalimumabu a występowaniem niedokrwistości autoimmunohemolitycznej nie wymaga się podejmowania dodatkowych czynności przez podmiot odpowiedzialny, jednakże zalecane jest dalsze monitorowanie bezpieczeństwa w odniesieniu do w/w zgłoszenia.

#### **PRAC 2015a, PRAC 2015b, PRAC 2015c**

W dokumentach PRAC z 2015 roku wskazano na możliwość występowania drgawek w trakcie stosowania adalimumabu. Na podstawie analizy przedstawionych przez podmiot

---

---

odpowiedzialny danych literaturowych oraz danych pochodzących z badań klinicznych oraz zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu komitet stwierdził brak wystarczających dowodów wskazujących na bezpośredni związek między stosowaniem adalimumabu a występowaniem zdarzenia. W związku z tym nie jest wymagane podejmowanie dodatkowych czynności przez podmiot odpowiedzialny.

### ***PRAC 2014 i PRAC 2013a***

W dokumentach oceniono przedstawione przez podmiot odpowiedzialny odpowiedzi w sprawie zgłoszonych przypadków pominięcia dawki leku z uwagi na nieprawidłowe działanie urządzeń służących do wstrzykiwania. Nieprawidłowość działania urządzeń służących do wstrzykiwania występowała ogółem bardzo rzadko (0,05% – 0,1% zgłoszeń). Komitet zwrócił uwagę, że podmiot odpowiedzialny podjął skuteczne próby poprawienia funkcjonowania urządzenia, a także dysponuje odpowiednią procedurą rozpatrywania tego typu zgłoszeń, jednakże zalecił przedstawienie wyjaśnień odnośnie szczegółowej procedury wymiany wadliwie funkcjonującego urządzenia. W szczególności wskazano, iż należy przedstawić w treści ulotki produktu leczniczego szczegółowe wyjaśnienie roli wskaźnika umieszczonego na urządzeniu, który służy do określenia wielkości przyjętej dawki i w przypadku niewłaściwego działania urządzenia pozwoli użytkownikowi zdecydować o ewentualnej konieczności ponownego podania leku. W związku z powyższym Komitet zalecił, aby podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w ciągu 60 dni odpowiednią propozycję zmiany w ulotce zawierającej informacje dotyczące produktu leczniczego, uwzględniającej postępowanie w przypadku stwierdzonej wadliwości urządzenia oraz wyjaśnienie w jaki sposób ta informacja zostanie przekazana użytkownikom. Dodatkowo Komitet zalecił uwzględnienie w/w zgłoszenia w kolejnym dokumencie PSUR wraz z informacją dotyczącą częstości jego występowania w przeliczeniu na wielkość sprzedaży.

### ***PRAC 2013b i PRAC 2013c***

W dokumentach Komisja oceniła dostępne dane dotyczące odnotowanych przypadkach występowania glejaka oraz innych nowotworów mózgu u chorych poddawanych leczeniu adalimumabem. Ze względu na rzadkie występowanie tych chorób w populacji ogólnej Komisja podkreśliła trudność oceny tego zdarzenia w populacji wyodrębnionej na podstawie badań klinicznych czy rejestrów chorych. Jednocześnie zaznaczono, że szacunkowo częstość występowania przypadków glejaka oraz nowotworów mózgu u chorych stosujących

---



---

adalimumab nie jest większa niż w populacji ogólnej. Dodatkowo nie jest prawdopodobne oddziaływanie adalimumabu na mózg ze względu na rozmiar cząsteczki leku, uniemożliwiający jej przekroczenie bariery krew-mózg. W związku z brakiem dostatecznych dowodów wskazujących na bezpośredni związek wystąpienia nowotworów mózgu ze stosowaniem adalimumabu zalecono podmiotowi odpowiedzialnemu dalsze monitorowanie bezpieczeństwa i odniesienie się do w/w zgłoszenia w kolejnym dokumencie PSUR.

#### ***PRAC 2013d***

W dokumencie wskazano na występowanie przypadków zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS) związanego ze stosowaniem adalimumabu. Komitet wskazał na mechanizm związany z supresją odpowiedzi immunologicznej występującą w odpowiedzi na zaprzestanie przyjmowania inhibitorów TNF-alfa i podkreślił konieczność prowadzenia dalszego postępowania wyjaśniającego przypadki występowania zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej oraz określenia czasu, w jakim po odstawieniu adalimumabu pojawiają się pierwsze objawy IRIS. Komitet zalecił uwzględnienie w/w zgłoszenia w kolejnym dokumencie PSUR wraz z przeglądem odnotowanych przypadków występowania IRIS podczas leczenia adalimumabem.

#### ***PRAC 2013e***

W dokumencie PRAC z 2013 wskazano na zidentyfikowanie przypadków występowania wrzodów (w tym owrzodzeń skóry), związanych ze stosowaniem adalimumabu. Zwrócono uwagę na wspólne cechy odnotowanych zdarzeń jak również na fakt, że zgłaszane w przeszłości przez chorych stosujących adalimumab zaburzenia procesu gojenia mogą mieć wpływ na stan chorych z wrzodami. Komitet zalecił, aby podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w ramach następnego okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa przegląd dotyczący przypadków spontanicznie występującej lub nasilającej się choroby wrzodowej u chorych stosujących adalimumab.

#### ***PRAC 2013f, PRAC 2012a i PRAC 2012b***

W dokumencie PRAC z 2013 i 2012 roku oceniono dane dotyczące występowania zapalenia skórno-mięśniowego w trakcie stosowania adalimumabu. W związku z faktem odnotowania przypadków występowania zapalenia skórno-mięśniowego przed rozpoczęciem terapii adalimumabem stwierdzono brak wystarczających dowodów wskazujących, że bezpośrednim

---

---

powodem występowania zdarzenia było stosowanie adalimumabu. Jednocześnie wskazano na możliwy wpływ adalimumabu na nasilenia objawów istniejącego zapalenia skórno-mięśniowego. Komitet zalecił by podmiot odpowiedzialny złożył w ciągu 60 dni raport dotyczący przypadków pogorszenia objawów zapalenia skórno-mięśniowego, w celu zebrania dowodów jednoznacznie oceniających potencjalny wpływ adalimumabu na występowanie nowych przypadków zapalenia skórno-mięśniowego.

### **8.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2011a, FDA 2011b, FDA 2015a, FDA 2015b, FDA 2018**

W komunikacie *FDA 2011a* zamieszczono informację o zaktualizowaniu ChPL całej klasy inhibitorów TNF o zapis dotyczący ryzyka wystąpienia zakażenia bakteriami *Legionella* oraz *Listeria*. Informacja ta znajduje się w najnowszej wersji *ChPL Hyrimoz®*.

W komunikacie *FDA 2011b* wskazano na przypadki występowania wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u chorych przyjmujących inhibitory TNF. Informacja o zagrożeniu tym ryzykiem jest zawarta w najnowszej wersji *ChPL Hyrimoz®*.

W komunikacie *FDA 2015a* wskazano, że inhibitory TNF tłumią działanie układu immunologicznego poprzez blokowanie aktywności TNF. W najnowszej wersji *ChPL Hyrimoz®* znajduje się informacja o działaniu immunosupresyjnym ADA.

Zgodnie z komunikatem *FDA 2015b*, poprzez system raportowania zdarzeń niepożądanych wykryto nowe sygnały bezpieczeństwa dotyczące zaburzeń systemu nerwowego u chorych przyjmujących inhibitory TNF. W najnowszej wersji *ChPL Hyrimoz®* zamieszczone są informacje o tych zagrożeniach.

#### **FDA 2018**

W dokumencie FDA wydanym w 2018 roku wskazano na zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń które mogą prowadzić do zgonu lub hospitalizacji w czasie stosowania adalimumabu. Do zakażeń tych zaliczono gruźlicę, posocznicę bakteryjną, inwazyjne zakażenie grzybicze oraz zakażenia wywołane innymi patogenami oportunistycznymi. Stosowanie adalimumabu należy przerwać, jeśli u chorego w czasie leczenia dojdzie do rozwoju ciężkiego zakażenia lub

---

posocznicy. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, należy wykonać badanie na obecność utajonej gruźlicy – jeśli wynik badania jest dodatni, należy wdrożyć leczenie przeciwgruźlicze. W czasie leczenia należy monitorować wszystkich chorych w kierunku objawów gruźlicy. Wskazano również na przypadki występowania chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, w tym powodujących śmierć chorego, u dzieci i osób w wieku dojrzewania leczonych inhibitorami TNF, w tym adalimumabem. Po wprowadzeniu leku do obrotu raportowano przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego występujące u chorych leczonych inhibitorami TNF, w tym adalimumabem. W przypadkach tych występował agresywny przebieg choroby zakończony śmiercią. Większość z przypadków odnotowano u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Większość z nich zaobserwowano także u dzieci płci męskiej i chłopców w wieku dojrzewania. Niemal wszyscy ci chorzy przyjmowali azatioptynę lub 6-merkaptopurynę (6-MP) równocześnie z inhibitorem TNF w czasie diagnozy lub przed nią. Niepewnym jest, czy wystąpienie wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego związane jest ze stosowaniem inhibitora TNF czy ze stosowaniem inhibitora TNF w skojarzeniu z tymi immunosupresantami.

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA z października 2018 roku zamieszczono informacje, że stosowanie adalimumabu może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej zdarzeń niepożądanych.

### **Ciężkie zakażenia**

U chorych stosujących adalimumab występuje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń dotyczących różnych układów narządów, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub zgonu. U chorych stosujących leki TNF-alfa odnotowano zakażenia oportunistyczne (często o charakterze wieloogniskowym), wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy, pasożyty oraz inne oportunistyczne patogeny wywołujące m.in. aspergiliozę, kandydozę, histoplazmozę, listeriozę, pneumocytozę czy gruźlicę.

Leczenia adalimumabem nie należy rozpoczynać u chorych z aktywnym zakażeniem, w tym zakażeniem o charakterze miejscowym. Chorzy w wieku powyżej 65. r.ż. oraz z innymi schorzeniami towarzyszącymi lub chorzy przyjmujący jednocześnie leki immunosupresyjne (np. kortykosteroidy czy metotreksat) są narażeni w większym stopniu na zakażenia. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem należy ocenić potencjalne korzyści oraz ryzyko

---

stosowania adalimumabu u chorych m.in. z trwałymi lub nawracającymi zakażeniami, z występującymi oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie, z predyspozycjami lub zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń, narażonych na gruźlicę, przebywających na terenach endemicznego występowania gruźlicy lub grzybic.

W przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia lub posocznicy należy przerwać stosowanie adalimumabu. Jeśli w trakcie terapii u chorego wystąpi nowe zakażenie należy wykonać niezbędne badania i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze.

### **Gruźlica**

U chorych otrzymujących adalimumab raportowano o przypadkach gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę, również u chorych otrzymujących w przeszłości leczenie przeciwgruźlicze. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej). Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia adalimumabem wszystkich chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia obecności zarówno czynnej, jak i utajonej gruźlicy. Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród chorych leczonych adalimumabem, wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. W celu oceny zasadności rozpoczynania terapii przeciwgruźliczej wskazane jest konsultowanie indywidualnych przypadków z odpowiednim specjalistą.

### **Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne**

U chorych ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym innym niż skutecznie leczone nowotwory skóry należy ostrożnie rozważyć rozpoczęcie stosowania leków TNF-alfa lub kontynuację stosowania u chorych ze zdiagnozowanymi innymi nowotworami.

W kontrolowanej części badań klinicznych inhibitorów TNF, w tym adalimumabu zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych u chorych otrzymujących terapię inhibitorami TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. W trakcie kontrolowanej części 34 międzynarodowych badań klinicznych przeprowadzonych dla adalimumabu wśród m.in. chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, chorobę Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, łuszcycę, podstawnokomórkowe oraz kolczystokomórkowe nowotwory skóry (inne niż czerniak) obserwowano wśród 7 304 chorych otrzymujących adalimumab z częstością wynoszącą 0,6 (95% CI: 0,38; 0,91) na 100 pacjento-lat w porównaniu z 0,6 (95% CI: 0,39; 1,03) na 100

---

---

pacjento-lat wśród 4 232 chorych otrzymujących placebo (mediana czasu trwania leczenia 4 miesiące). W 47 międzynarodowych kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych dla adalimumabu w leczeniu dorosłych chorych, poza chłoniakiem i nowotworami skóry innymi niż czerniak najczęściej występowały rak piersi, jelita grubego, prostaty, płuc oraz czerniak. Częstość występowania nowotworów nie różniła się w znaczący sposób wśród uczestników badań klinicznych i w populacji ogólnej.

Nowotwory skóry inne niż czerniak występowały wśród chorych leczonych adalimumabem z częstością 0,7 (95% CI: 0,49; 1,08) na100 pacjentolat w porównaniu do 0,2 (95% CI: 0,08; 0,59) na100 pacjentolat w grupie kontrolnej. Wszystkich chorych, a w szczególności chorych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub chorych z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą fotochemioterapią klasyczną z wykorzystaniem doustnych psoralenów, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia adalimumabem.

W kontrolowanej części 34 przeprowadzonych dla adalimumabu badań klinicznych częstość występowania chłoniaków u dorosłych chorych otrzymujących inhibitory TNF była większa w porównaniu do grupy kontrolnej (3 i 1 przypadek odpowiednio w grupie 7 304 chorych otrzymujących adalimumab oraz 4 232 chorych z grupy kontrolnej). Na podstawie 47 badań klinicznych kontrolowanych i niekontrolowanych, gdzie mediana czasu leczenia chorych wynosiła około 0,6 lat (23 036 chorych, 34 000 pacjento-lat) częstość występowania chłoniaka w grupie otrzymującej adalimumab wynosiła odpowiednio 0,11 na 100 pacjento-lat, co stanowi wartość około trzykrotnie wyższą niż w populacji ogólnej. Jednakże należy podkreślić, że uczestnicy badania leczeni na różne choroby o podłożu zapalnym, przyjmujący długotrwale leki immunosupresyjne stanowią grupę zwiększonego ryzyka w porównaniu do populacji ogólnej. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u chorych leczonych inhibitorami TNF. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych inhibitorem TNF.

Nowotwory złośliwe, w tym prowadzące do zgonu zgłaszano także wśród dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych stosujących leki z grupy inhibitorów TNF. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. Nowotwory występowały po 30 miesiącach terapii (mediana) a większość chorych stosowała także leki immunosupresyjne.

---

---

### Reakcje nadwrażliwości

W związku z przyjmowaniem adalimumabu obserwowano przypadki anafilaksji oraz obrzęku naczynioruchowego. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie adalimumabu i rozpocząć właściwe leczenie. W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości (w tym wysypki, pokrzywki, reakcji anafilaktycznej oraz innych alergicznych objawów polekowych).

### Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U przewlekłych nosicieli HBV, otrzymujących inhibitory TNF, w tym adalimumab, może wzrastać ryzyko reaktywacji zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Większość odnotowanych przypadków występowała u chorych jednocześnie przyjmujących inne leki wpływające na układ immunologiczny, które mogły przyczynić się do wystąpienia reaktywacji HBV. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, u chorych należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U chorych z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się ostrożność w podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia adalimumabem. Nie istnieją dane dotyczące bezpieczeństwa oraz skuteczności zapobiegania reaktywacji HBV podczas jednoczesnego stosowania leków inhibitorów TNF oraz przeciwwirusowych. Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia adalimumabem, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. U chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV należy przerwać leczenie adalimumabem i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego. Bezpieczeństwo wznowienia terapii inhibitorami TNF po wystąpieniu reaktywacji HBV nie zostało zbadane, dlatego też przy podejmowaniu decyzji o wznowieniu leczenia adalimumabem u takich chorych należy zachować szczególną ostrożność, wdrażając szczegółowe monitorowanie stanu zdrowia chorych.

### Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie inhibitorów TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie adalimumabu

---

---

u chorych z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. W przypadku wystąpienia zaburzeń demielinizacyjnych w trakcie leczenia należy przerwać leczenie adalimumabem.

### **Reakcje hematologiczne**

Odnotowano rzadkie przypadki pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem inhibitorów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim chorym stosującym adalimumab należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na dyskrację krwi lub zakażenia (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia adalimumabem u chorych z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

### **Równoczesne podawanie anakinry oraz inhibitora TNF**

Nie zaleca się jednoczesnego podawania adalimumabu i anakinry, gdyż równoczesne podawanie tych leków może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiego zakażenia i neutropenii.

### **Zastoinowa niewydolność serca**

Zgłaszano występowanie nowych przypadków lub nasilenie istniejącej zastoinowej niewydolności serca, a w badaniach klinicznych odnotowano wzrost częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych z zastoinową niewydolnością serca stosujących inhibitory TNF. Nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca zaobserwowano także u chorych przyjmujących adalimumab. Należy zachować ostrożność oraz prowadzić dokładne monitorowanie u chorych z niewydolnością serca, którym podawany jest adalimumab.

### **Zjawiska autoimmunizacyjne**

Leczenie adalimumabem może powodować powstawanie autoprzeciwciał i rzadko wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Jeśli po leczeniu adalimumabem u chorego wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny należy przerwać leczenie.

---

---

## Szczepienia

Chorzy leczeni adalimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

## Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych

Do najcięższych działań niepożądanych należą ciężkie zakażenia i nowotwory złośliwe.

W badaniach klinicznych dla adalimumabu najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była reakcja związana z wlewem (rumień i/lub świąd, krwotok, ból lub obrzęk), która wystąpiła u 20% chorych leczonych adalimumabem w porównaniu do 14% wśród otrzymujących placebo. Większość przypadków określono jako łagodne i niepowodujące przerwania terapii.

### Zakażenia

W części z grupą kontrolną spośród 34 badań klinicznych, wśród dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczykowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, chorobę Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, łuszczykę otrzymujących adalimumab (7 304) lub placebo (4 232), odnotowano występowanie ciężkich zakażeń (w tym: m.in. zapalenie płuc, zakaźne zapalenie stawów, zakażenia pooperacyjne, zapalenie tkanki łącznej zapalenie uchyłków i odmiedniczkowe zapalenie nerek) z częstością odpowiednio 4,6/100 pacjento-lat vs 3,1/100 pacjento-lat.

### Gruźlica i zakażenia oportunistyczne

W grupie 23 036 chorych przyjmujących adalimumab w ramach 47 ogólnoswiatowych badań z lub bez grupy kontrolnej dotyczących RZS, ŁZS, ZZSK, ChLC, WZJG i łuszczyki częstość występowania aktywnej gruźlicy wynosiła 0,22/100 pacjento-lat. W podgrupie 9 396 amerykańskich i kanadyjskich chorych przyjmujących adalimumab częstość występowania aktywnej gruźlicy wynosiła 0,7/100 pacjento-lat. W raportach występowała gruźlica prosówkowa, limfatyczna, otrzewnej i płuc. Większość przypadków gruźlicy miała miejsce w ciągu 8 miesięcy od rozpoczęcia terapii i może obrazować nawrót lub utajoną chorobę. Przypadki ciężkich zakażeń oportunistycznych raportowano z częstością 0,05/100 pacjento-lat. Część przypadków gruźlicy i ciężkich zakażeń zakończyła się zgonem chorego.

---



---

### Autoprzeciwičila

W badaniach u chorych na RZS, 12% chorych leczonych adalimumabem i 7% chorych przyjmujących placebo, którzy przed rozpoczęciem leczenia mieli negatywne miano przeciwičila uzyskało pozytywne miano w 24.-tym tygodniu. U dwóch z 3 046 chorych leczonych adalimumabem rozwinęły się objawy kliniczne sugerujące nowe wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Poprawa stanu chorych nastąpiła po przerwaniu terapii. U żadnego z chorych nie wystąpiła nefropatia toczniowa czy objawy związane z ośrodkowym układem nerwowym. Długoterminowy wpływ leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych nie jest znany.

### Wzrost poziomu enzymów wątrobowych

W kontrolowanych badaniach klinicznych adalimumabu u chorych na ŁZS, RZS i ZZSK trwających od 4 do 104 tygodni, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej  $\geq 3$  x górna granica normy odnotowano u 3,5% chorych stosujących ADA oraz u 1,5% chorych z grupy kontrolnej.

### Immunogenność

U chorych na ŁZS wskaźnik przeciwičila u chorych leczonych adalimumabem w monoterapii był zbliżony do wskaźnika dla chorych na RZS (5%), jednakże u chorych otrzymujących metotreksat w skojarzeniu, wskaźnik wynosił 7% w porównaniu do 1% dla RZS.

### **Badania kliniczne u chorych na ŁZS**

Analizowano dane dla 395 chorych na ŁZS przyjmujących adalimumab w ramach 2 badań klinicznych kontrolowanych placebo oraz 1 otwartego badania w fazie przedłużonej oraz dla 393 chorych na ZZSK przyjmujących adalimumab w 2 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Profil bezpieczeństwa leku był spójny w rozpatrywanej populacji chorych ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu dla RZS.

### **Zdarzenia niepożądane raportowane po dopuszczeniu produktu do obrotu**

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano podczas stosowania adalimumabu po wprowadzeniu go do obrotu. Ze względu na to, że zdarzenia te są raportowane dobrowolnie z populacji o niepewnej wielkości, nie zawsze możliwe jest wiarygodne określenie częstości występowania lub związku z ekspozycją na adalimumab.

---

- ⊕ zaburzenia żołądkowo-jelitowe: zapalenie uchyłków, perforacja jelita grubego, w tym perforacje związane z zapaleniem uchyłków i perforacje wyrostka robaczkowego związane z zapaleniem wyrostka robaczkowego, zapalenie trzustki;
- ⊕ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka;
- ⊕ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby;
- ⊕ zaburzenia układu immunologicznego: sarkoidoza;
- ⊕ nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): rak z komórek Merkla (rak neuroendokryny skóry);
- ⊕ zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia związane z demielinizacją (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barré'a), udar;
- ⊕ zaburzenia układu oddechowego: śródmiąższowa choroba płuc, w tym zwłóknienie płuc, zatorowość płucna;
- ⊕ reakcje skórne: zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry, rumień wielopostaciowy, nowa lub nasilająca się łuszczyca (wszystkie podrodziny, w tym krostkowa i krostkowa stóp i dłoni), łysienie;
- ⊕ zaburzenia naczyń krwionośnych: ogólnoustrojowe zapalenie naczyń, zakrzepica żył głębokich.

## **8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu URPLW MiPB 2008**

W komunikacie wydanym przez URPLW MiPB w 2008 roku dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu Humira® poinformowano o odnotowaniu 3 przypadków wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego w okresie od wprowadzenia leku do obrotu tj. w latach 2002-2008. Wysoki stopień zjadliwości tego nowotworu implikuje niekorzystne rokowanie. Dwóch z 3 chorych przyjmowało jednocześnie azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z powodu współistniejącej choroby zapalnej jelit, jednakże nie można wykluczyć potencjalnego związku wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego ze stosowaniem adalimumabu. W przypadku wystąpienia u chorych leczonych adalimumabem objawów chłoniaków oraz/lub hepatosplenomegalii z lub bez uogólnionego powiększenia obwodowych węzłów chłonnych lub istotnej limfocytozy w krwi obwodowej należy brać pod uwagę rozpoznanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. Zgodnie z zapowiedzią zawartą w treści komunikatu stosowne ostrzeżenie w celu minimalizacji potencjalnego ryzyka zostało zamieszczone w ChPL oraz ulotce dla chorego.

## 8.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania adalimumabu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do lipca 2019 roku.

**Tabela 131.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	16 457
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8 186
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2 721
Zaburzenia układu immunologicznego	3 050
Zaburzenia endokrynologiczne	439
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 182
Zaburzenia psychiczne	2 718
Zaburzenia układu nerwowego	8 070
Zaburzenia w obrębie oka	2 333
Zaburzenia ucha i błędnika	797
Zaburzenia serca	3 264
Zaburzenia naczyniowe	3 008
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6 666
Zaburzenia żołądka i jelit	10 518
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 837
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10 054
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	12 821
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 978
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	955
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	899

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	339
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>21 411</b>
Badania diagnostyczne	7 917
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	6 805
Uwarunkowania społeczne	1 106
Procedury medyczne i chirurgiczne	3 223
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	779
Ogółem	<b>59 453</b>

Łącznie odnotowano 59 453 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących adalimumab najczęściej występowały zdarzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze (16 457), zaburzenia żołądka i jelit (10 518), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (10 054), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (12 821) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (21 411).

## 8.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania adalimumabu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W *bazie WHO UMC* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

**Tabela 132.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<b>97 946</b>
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	17 733
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	7 730

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu immunologicznego	9 530
Zaburzenia endokrynologiczne	1 432
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	11 532
Zaburzenia psychiczne	19 019
Zaburzenia układu nerwowego	<b>53 736</b>
Zaburzenia w obrębie oka	12 164
Zaburzenia ucha i błędnika	4 288
Zaburzenia serca	11 481
Zaburzenia naczyniowe	13 527
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	39 654
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>76 129</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	5 050
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<b>68 139</b>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<b>77 202</b>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	8 989
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2 836
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5 926
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	905
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>228 885</b>
Badania diagnostyczne	37 457
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<b>69 131</b>
Uwarunkowania społeczne	2 706
Procedury medyczne i chirurgiczne	13 941
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	14 983

U chorych leczonych adalimumabem najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (97 946), zaburzenia układu nerwowego (53 736), zaburzenia żołądka i jelit (76 129), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (68 139), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (77 202), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (228 885) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (69 131).

## 9. Ograniczenia

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

- 
- ⊕ nie odnaleziono danych pozwalających na bezpośrednią lub pośrednią porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ADA względem wybranego komparatora w populacji C – w ramach I etapu przeglądu systematycznego odnaleziono jedynie badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA dla populacji A i B (w tym dane dotyczące długookresowej (maks. 48 mies.) oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA). W celu umożliwienia wnioskowania nt. zasadności finansowania ADA w populacji C, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w głównych bazach medycznych. W III etapie przeglądu poszukiwano badań pierwotnych umożliwiających ocenę utrzymywania skuteczności terapii po zakończeniu terapii biologicznej (poszukiwano badań dla chorych skutecznie leczonych uprzednio inhibitorami TNF, tj. adalimumabem, ale także innymi inhibitorami TNF niż adalimumab (w przypadku braku badań dla adalimumabu)). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, na podstawie badań obserwacyjnych *Araujo 2013*, *Cantini 2008*, *Chimenti 2013* oraz publikacji zawierających dane z rejestru *CORRONA* (publikacja *Huynh 2017* oraz publikacja *Harrold 2018*), dokonano w raporcie oceny utrzymywania się korzystnego efektu zdrowotnego osiągniętego w trakcie terapii biologicznej po jej zaprzestaniu. Wyniki te należy odnosić do wyników dotyczących długoterminowej oceny skuteczności ADA;
  - ⊕ część wyników badania *Genovese 2007* nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z dokumentu *EMA 2005*;
  - ⊕ w badaniu *Atteno 2010* i w fazie przedłużonej badania *Genovese 2007* nie zastosowano zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Brak zaślepienia chorych pod kątem przydzielonego leczenia wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oraz błędem w zakresie oceny punktów końcowych;
  - ⊕ kryteria włączenia chorych do badania *Atteno 2010* opisano dosyć ogólnie (tj. dorośli, z aktywną postacią ŁZS i niewystarczającą odpowiedzią na ksLMPCh). Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić czy populacja chorych analizowana w badaniu dokładnie odpowiada populacji B. W ramach analizy uwzględniono jednak dane z tego badania, gdyż jest to jedyne odnalezione opublikowane w pełnym tekście badanie randomizowane, umożliwiające bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem ETA i INF. Ponad to dane demograficzne przedstawione w publikacji wskazują iż u chorych uczestniczących w
-

badaniu mogła występować ciężka postać choroby (mediana liczby bolesnych i obrzękniętych stawów wynosiła odpowiednio 12-13 i 3-5 a mediana oceny w skali PASI wynosiła od 15 do 26, w zależności od grupy)<sup>108</sup>;

- ⊕ w badaniu *Genovese 2007* definicja populacji ITT<sup>109</sup> odbiega od standardowej według wytycznych (czyli wszyscy chorzy zrandomizowani do badania) – w badaniu populację ITT definiowano jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku;
- ⊕ dla populacji B przedstawiono w raporcie m.in. wyniki z rejestru *GISEA*, w którym u chorych włączonych do badania mediana wskaźnika DAS-28 w chwili rozpoczęcia badania wynosiła od 4,1 do 4,8 (w zależności od grupy), co może sugerować, iż u chorych tych nie występowała ciężka postać ŁZS (zgodnie z treścią *Programu lekowego* aktywna i ciężka postać choroby definiowana jest m.in. jako wartość DAS 28 większa niż 5,1). Należy jednak podkreślić, iż wskazany wynik przedstawiony jest jako mediana a nie średnia. Ponadto u chorych włączonych do badania mediana liczby tkliwych stawów wynosiła 7-8 (zgodnie z treścią *Programu lekowego* aktywna i ciężka postać choroby definiowana jest m.in. jako liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgniętych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięgien podeszwowych) wynosząca co najmniej 5 łącznie);
- ⊕ w badaniu *OPAL Broaden* 0,9% chorych w grupie stosującej ADA oraz 2,9% chorych w grupie kontrolnej stosowało uprzednio leki biologiczne (inne niż inhibitory TNF);
- ⊕ w ogólnej populacji chorych uczestniczących w badaniu *ACCLAIM* (publikacja *Gladman 2010*), 54 (42,5%) ze 127 chorych stosowało uprzednio leki biologiczne. Należy jednak podkreślić, iż w raporcie uwzględniono z tego badania wszystkie dostępne wyniki dla podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF;
- ⊕ u chorych uczestniczących w badaniu *Behrens 2018* 1 lek biologiczny stosowało uprzednio 15,4% chorych, a 2 lub 3 leki 2,6% chorych. Należy jednak zauważyć, iż terapia biologiczna nie była zastosowana uprzednio przez zdecydowaną większość chorych uczestniczących w badaniu tj. 82,1%;

<sup>108</sup> Zgodnie z kryteriami włączenia chorych do *Programu lekowego* (*Załącznik B.35*), aktywna i ciężka postać choroby określana jest w przypadku postaci obwodowej ŁZS m.in. jako co najmniej 5 obrzękniętych stawów i co najmniej 5 tkliwych stawów, a u pacjentów z aktywną postacią łuszczycy m.in. jako wynik w skali PASI wynoszący >10

<sup>109</sup> populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

- ⊕ w badaniu *STEREO 66* (14,9%) chorych włączonych do badania stosowało uprzednio inhibitory TNF;
- ⊕ dane na temat odsetka chorych poddanych terapii ADA spośród wszystkich chorych leczonych inhibitorami TNF w badaniu *CORRONA* pochodzą jedynie z publikacji *Harrold 2018*, która dotyczyła mniejszej grupy chorych, w związku z czym wskazana wartość może nie mieć odpowiedniego odniesienia na populację docelową analizowaną na podstawie publikacji *Huynh 2017*;
- ⊕ w badaniu *CORRONA* (publikacja *Huynh 2017*) nieprecyzyjnie wskazano w opisie liczbę chorych stanowiących populację docelową, tzn. takich, u których w związku z osiągnięciem niskiej aktywności choroby zaprzestano terapii inhibitorami TNF (325 vs 302 chorych) – wyniki przedstawiono zgodnie ze sposobem ich prezentacji przez autorów, tj. dla 325 uczestników;
- ⊕ w zdecydowanej większości badań włączonych do raportu chorzy mogli stosować dodatkowo leczenie wspomagające (wyjątek stanowią badania *Teoli 2012* i *Behrens 2018*<sup>110</sup>). W *ChPL Hyrimoz®* nie wskazano czy u chorych na ŁZS w czasie trwania terapii ADA należy przerwać lub kontynuować stosowanie innych leków (np. ksLMPCh). Należy jednak podkreślić, iż fakt, że część chorych uczestniczących w badaniach stosowała leczenie wspomagające nie powinien być rozpatrywany jako ograniczenie analizy, gdyż zgodnie z treścią *ChPL Hyrimoz®* w czasie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz® należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi);
- ⊕ w badaniu *Atteno 2010* i rejestrze *BSRBR* infliksymab podawano niezgodnie z dawkowaniem zalecanym w *ChPL*<sup>111</sup>: tj. w badaniu *Atteno 2010* w dawce 5 mg/kg mc. co 6-8 tygodni, a w rejestrze *BSRBR* 78% chorych otrzymywało infliksymab w dawce rekomendowanej dla RZS wynoszącej 3 mg/kg mc., reszta chorych przyjmowała pełną dawkę 5 mg/kg;

<sup>110</sup> W badaniu *Teoli 2012* wskazano, że chorzy w czasie trwania badania nie wymagali stosowania leczenia wspomagającego, natomiast w badaniu *Behrens 2018* nie podano szczegółowych informacji (w publikacji *Behrens 2016* wskazano, że chorzy uczestniczący w badaniu mogli dodatkowo stosować leczenie wspomagające, w tym MTX). Decyzja o zastosowaniu terapii wspomagającej zależała od lekarza. Nie wiadomo czy w publikacji *Behrens 2018* chorzy uczestniczący w badaniu mogli dodatkowo stosować leczenie wspomagające)

<sup>111</sup> Dawkowanie w leczeniu ŁZS wskazane w *ChPL Remicade®*: 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni [*ChPL Remicade®*]



- ⊕ w badaniu *Genovese 2007* nie podano szczegółowych informacji nt. odsetka chorych stosujących leczenie wspomagające w trakcie trwania badania (na początku badania LMPCh otrzymywało 64,7% chorych w grupie badanej i 67,3% chorych w grupie kontrolnej);
- ⊕ w badaniu *Hellmann 2019* brała udział stosunkowo niska liczba chorych (N=20), jednak jak wskazują autorzy badania w Szwecji liczba chorych z ciężką postacią ŁZS, u których nie zastosowano uprzednio inhibitorów TNF jest niewielka;
- ⊕ w publikacjach do badania *OPAL Broaden* nie odnaleziono informacji wskazujących by konstrukcja badania przewidywała moc statystyczną dla wnioskowania jedynie dla porównania tofacytynibu z placebo. W publikacji przedstawiono p-wartości dla porównania adalimumabu z placebo dlatego też uznano, iż możliwe jest wnioskowanie o przewadze adalimumabu względem placebo na podstawie wyników badania *OPAL Broaden*. Wyniki należy jednak interpretować z ostrożnością, gdyż w badaniu nie wskazano czy zakładano potwierdzenie hipotezy *superiority* dla tego porównania;
- ⊕ w przypadku badania *Atteno 2010* odnotowano rozbieżności między niektórymi własnymi wynikami dot. wnioskowania nt. istotności statystycznej wyników a p-wartościami wskazanymi przez autorów badania – wyjaśnienie rozbieżności jest utrudnione (w badaniu w przypadku danych ciągłych, autorzy przedstawili wyniki jedynie w postaci mediany (IQR), co wyklucza możliwość samodzielnego określenia istotności statystycznej różnic między grupami). Z uwagi na wątpliwości odnośnie wiarygodności wskazanej przez autorów badania istotności statystycznej dla różnic między grupami odstąpiono jednak w ramach niniejszej analizy od określania istotności statystycznej jedynie na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania. W poszczególnych podrozdziałach dla danych punktów końcowych opisowo przeanalizowano możliwą istotność statyczną dla różnic między grupami na podstawie p-wartości wskazanej w badaniu oraz liczbowych różnic między grupami dla poszczególnych wyników;
- ⊕ dla części wyników istotność statystyczną dla różnic między grupami określono jedynie na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji;
- ⊕ w większości odnalezionych badań odpowiedź na leczenie oceniano głównie według kryteriów ACR (pierwszorzędowy punkt końcowy). Kryteria te nie są dedykowane chorym na ŁZS (są one przeznaczone głównie do oceny chorych na RZS), gdyż nie pozwalają na ocenę odpowiedzi na leczenie w zakresie takich manifestacji choroby jak zapalenie przyczepów ścięgniętych i zapalenie palców, postać osiowa choroby,

łuszczycy paznokci i skóry. Należy jednak zauważyć, iż w części badań odpowiedź na leczenie była oceniana także według kryteriów PsARC (w tym w badaniach randomizowanych *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* oraz w badaniu jednoramiennym *ACCLAIM*). W badaniach włączonych do raportu analizowano także aktywność choroby mierzoną według wskaźnika DAS-28 oraz częstość występowania minimalnej aktywności choroby. Ocena aktywności choroby według złożonych punktów końcowych tj. wskaźnik PASDAS, DAPSA i CPDAI była prowadzona jedynie w badaniu *OPAL Broaden* i badaniu *Hellman 2019*. Zgodnie z treścią aktualnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, u chorych na ŁZS adekwatna odpowiedź na leczenie w przypadku postaci obwodowej ŁZS powinna być oceniana według zmodyfikowanych kryteriów PsARC lub według wskaźnika DAS 28 lub DAS;

- ⊕ w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w danym badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości *n* do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. W przypadku pozytywnych punktów końcowych konserwatywnie w grupie badanej przyjęto najniższą możliwą wartość *n* dla której odsetek po zaokrągleniu daje wartość wskazaną w publikacji. W przypadku gdy wskazanie odsetka dającego po zaokrągleniu wartość przedstawioną w publikacji było niemożliwe, w raporcie uwzględniono jedynie odsetek podany przez autorów badania (bez wskazywania wartości *n*). Podane wyniki dla tych punktów końcowych należy jednak interpretować z ostrożnością;
- ⊕ w badaniu *Araujo 2013* zidentyfikowano istnienie niespójności w raportowaniu wyników pomiędzy danymi przedstawionymi w tekście a tymi, które zaprezentowano w tabeli;
- ⊕ w publikacji *Huynh 2017* zidentyfikowano występowanie niespójności w zakresie wskazania *p*-wartości przedstawionych dla wyników (jako prawidłowe przyjęto wartości zgodne z interpretacją wyników przedstawioną w treści publikacji przez jej autorów);
- ⊕ ocena adekwatnej odpowiedzi na leczenie wskazana w *Programie lekowym* jest oparta na zastosowaniu innych kryteriów oceny niż przedstawione m.in. w badaniu *CORRONA*;
- ⊕ w badaniach włączonych do analizy dla populacji C stosowano zróżnicowane definicje nawrotu choroby;

- ⊕ w badaniu *Araujo 2013* nie podano dokładnej definicji nawrotu choroby (prawdopodobnie nawrót stwierdzano w sytuacji wystąpienia objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego lub pogorszenia objawów skórnych choroby);
- ⊕ jak wskazali autorzy publikacji *Huynh 2017* potencjalnym ograniczeniem badania jest nieznaną przyczyną przerwania terapii inhibitorami TNF w analizowanej populacji. Z badania wykluczono chorych, u których nastąpiła eskalacja terapii (tj. zamiana lub dodanie innego biologicznego lub niebiologicznego LMPCh lub zwiększenie dawki jednocześnie stosowanego niebiologicznego LMPCh lub prednizonu) w chwili przerwania leczenia, jednak nie można wykluczyć przyczyn innych niż wystąpienie niskiej aktywności choroby (np. zdarzenia niepożądane, obciążenie finansowe itp.). Kolejnym ograniczeniem wskazanym przez autorów publikacji *Huynh 2017* jest zastosowanie wskaźnika CDAI dla oceny 28 stawów, który stanowi złożony wskaźnik aktywności choroby opracowany dla chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednak jest on często ekstrapolowany i zwalidowany u chorych na ŁZS. Nie obejmuje on natomiast oceny kostek i stóp, które są często dotknięte chorobą w przebiegu ŁZS;
- ⊕ część danych z badań włączonych do analizy odczytano z wykresów, co wiąże się z ryzykiem niepewności odnośnie wiarygodności tych danych;
- ⊕ część danych uwzględnionych w raporcie analizowano w publikacjach włączonych do analizy w ramach analizy *post-hoc*.

## 10. Podsumowanie i wnioski końcowe

### 10.1. Ocena skuteczności – populacja A i B

#### Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem ksLMPCh na podstawie badań randomizowanych (populacja A)

Analizę przeprowadzono na podstawie randomizowanych badań *OPAL Broaden* oraz *Genovese 2007*.

W czasie 3 miesięcy badań *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* odnotowano znamiennie statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70. Wyniki metaanalizy obu badań również potwierdziły istotną statystycznie przewagę terapii ADA nad

---

ksLMPCh. Niskie wartości parametru NNT dla tych punktów końcowych (wynoszące od 5 do 8) wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

Na podstawie analizowanych badań wykazano, iż odpowiedź na leczenie oceniana zgodnie z kryteriami PsARC występowała znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Także wynik metaanalizy badań *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* wykazał znamienne statystycznie różnicę między grupami na korzyść terapii adalimumabem, a niska wartość parametru NNT (wynosząca 5) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Na podstawie badania *OPAL Broaden* stwierdzono, że ocena odpowiedzi PASI75 u chorych z wynikiem BSA  $\geq 3\%$  na początku badania i z wynikiem PASI  $> 0$  pkt na początku badania wystąpiła w grupie badanej istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej (39,0% vs 14,6%). Niska wartość parametru NNT wynosząca 5 świadczy o wysokiej sile analizowanej interwencji.

Terapia adalimumabem przyczyniła się także do znacznej poprawy jakości życia chorych. W czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden*, w porównaniu z grupą kontrolną, u chorych stosujących adalimumab zaobserwowano istotną statystycznie przewagę w odniesieniu do wyników uzyskanych w kwestionariuszu HAQ-DI i ASQoL dla wyniku ogółem, w kwestionariuszu SF-36 dla skali PCS oraz domen oceniających funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe i ogólne poczucie zdrowia oraz w kwestionariuszu EQ-5D dla domen oceniających mobilność i ból/dyskomfort, a także w kwestionariuszu EQ-VAS. W badaniu *Genovese 2007* znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść terapii ADA odnotowano w przypadku zmiany wyniku uzyskanego w kwestionariuszu HAQ-DI oraz w kwestionariuszu SF-36 w domenach dotyczących funkcjonowania fizycznego, oceny nasilenia bólu, zdrowia ogólnego i zdrowia fizycznego. W badaniu *OPAL Broaden* wykazano także znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na korzyść terapii adalimumabem względem grupy kontrolnej w odniesieniu do częstości występowania zmian wyników uznanych za MCID w kwestionariuszu HAQ-DI, w skali PCS kwestionariusza SF-36, w domenach oceniających funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe i ogólne poczucie zdrowia w kwestionariuszu SF-36 oraz w kwestionariuszu ASQoL. Również w przypadku oceny częstości występowania wyników wynoszących  $\geq$  wartości normatywne w czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* wykazano istotne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść grupy badanej, dla oceny kwestionariusza HAQ-DI, skali PCS i MCS

---

---

kwestionariusza SF-36 oraz w jego domenach oceniających funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe i funkcjonowanie społeczne.

U chorych poddanych terapii adalimumabem w porównaniu z grupą stosującą PLC±ksLMPCh w badaniu *OPAL Broaden* odnotowano większą redukcję aktywności choroby według wszystkich zastosowanych wskaźników oceny (DAS28-CRP, wskaźnika PASDAS, DAPSA oraz CPDAI). Różnice między grupami były istotne statystycznie, na korzyść badanej interwencji. W badaniach *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* zaobserwowano także wyższą redukcję wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego i przez lekarza w grupie chorych stosujących adalimumab w porównaniu z grupą kontrolną. Dla obu punktów końcowych różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. W badaniu *OPAL Broaden* wykazano również istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do częstości występowania minimalnej aktywności choroby oraz odpowiedzi według wskaźnika PASDAS. Ponadto u znamiennego statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy badanej niż z grupy kontrolnej wystąpiła zmiana wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego względem wartości początkowych  $\geq$ MCID, tj.  $\geq 10$  mm na skali VAS. Niska wartość parametru NNT dla tych punktów końcowych wynosząca od 5 do 8 świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych na podstawie wskaźnika LEI oraz na podstawie kryteriów SPARCC w badaniu *OPAL Broaden* wykazała, iż u chorych z wynikiem  $>0$  pkt na początku badania większą redukcję wyników odnotowano w grupie badanej niż kontrolnej, co świadczy o korzyści terapii adalimumabem. W przypadku oceny na podstawie wskaźnika LEI różnica między grupami była znamienna statystycznie (na korzyść badanej interwencji). Ponadto u znamiennie statystycznie większego odsetka chorych z grupy badanej niż kontrolnej nie wykazano zapalenia przyczepów ścięgniętych w czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden*.

Ocena zapalenia palców na podstawie zmiany wyniku w skali DSS względem wartości początkowych przeprowadzona wśród chorych z wynikiem  $>0$  pkt w skali DSS na początku badania wykazała, iż w czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* zaobserwowano większą redukcję wyniku w grupie badanej niż kontrolnej, co świadczy na korzyść adalimumabu. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

---

---

W czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* i badania *Genovese 2007* liczba opuchniętych i tkliwych stawów uległa większej redukcji w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji odnotowano w badaniu *OPAL Broaden* w przypadku oceny pierwszego z wyżej wymienionych punktów końcowych.

Ocena stanu stawów i skóry na podstawie skali PGJS w badaniu *OPAL Broaden* wykazała wyższą redukcję wyniku względem wartości z początku badania w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice między grupami były znamienne statystycznie (na korzyść badanej interwencji) dla każdej z 3 ocenianych domen (zapalenie stawów i łuszczyca, zapalenie stawów, łuszczyca). Ponadto w badaniu *OPAL Broaden* u istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy ADA±ksLMPCh w porównaniu z grupą kontrolną wystąpiła zmiana wyniku w skali PGJS względem wartości początkowych  $\geq$ MCID, tj.  $\geq 10$  mm na skali VAS. Niska wartość parametru NNT równa 4 świadczy o dużej sile badanej interwencji. W badaniu *Genovese 2007* „brak” lub „minimalną” aktywność łuszczycy według oceny lekarza zaobserwowano u istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy ADA niż z grupy kontrolnej.

W badaniu *Genovese 2007* średnia redukcja wyniku oceny zmian docelowych po 3 miesiącach leczenia była wyższa w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść adalimumabu.

W czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami w odniesieniu do poprawy wyniku dot. nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F, świadcząca na korzyść terapii adalimumabem zarówno dla wyniku ogółem, jak i ocenającego wpływ terapii na doświadczenie zmęczenia (percepcję i stopień nasilenia) oraz na codzienne funkcjonowanie. W badaniu tym u wyższego odsetka chorych z grupy stosującej ADA±ksLMPCh w porównaniu z grupą kontrolną wystąpiła zmiana wyniku ogólnego w skali FACIT-F względem wartości początkowych  $\geq$ MCID, tj.  $\geq 4$  pkt oraz uzyskano wynik ogólny w skali FACIT-F wynoszący  $\geq$ wartości normatywne, tj.  $\geq 40,1$  pkt. W przypadku drugiego z wyżej wymienionych punktów końcowych różnica między grupami była istotna statystycznie (wartość NNT wyniosła 6 co świadczy o dużej sile badanej interwencji).

W badaniu *OPAL Broaden* w grupie badanej odnotowano istotnie statystycznie wyższą redukcję nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS w porównaniu z grupą kontrolną. Odnotowana w badaniu *Genovese 2007* różnica między grupami dot. oceny

---

---

średniej zmiany nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS po 3 miesiącach badania także była istotna statystycznie na korzyść adalimumabu. W badaniu *OPAL Broaden* u istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy badanej w porównaniu z grupą stosującą PLC±ksLMPCh wystąpiła zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS względem wartości początkowych  $\geq$ MCID, tj.  $\geq$ 10 mm na skali VAS. Niska wartość parametru NNT wynosząca 6 świadczy o dużej sile badanej interwencji.

U chorych stosujących adalimumab w czasie 3 miesięcy badania *OPAL Broaden* odnotowano znamienne statystycznie większą redukcję stężenia hsCRP niż w grupie PLC±ksLMPCh.

### **Ocena skuteczności terapii adalimumabem na podstawie wyników z otwartej fazy przedłużonej badania *Genovese 2007* (populacja A)**

Po 3 miesiącach terapii ADA odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 wystąpiła odpowiednio u około 39%, 26% i 14% chorych. U chorych kontynuujących stosowanie ADA przez kolejne 12 tygodni odnotowano wzrost częstości występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 (odsetek wzrósł do odpowiednio około 65%, 43% i 28% chorych).

W 24 tyg. stosowania terapii ADA odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC zaobserwowano u 38 (74,5%) chorych. W porównaniu z wynikiem uzyskanym po 3 miesiącach badania (tj. 51,0% chorych stosujących ADA), w 24 tyg. stosowania terapii ADA odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC był znacznie wyższy, co oznacza wzrost skuteczności terapii wraz z wydłużeniem czasu jej trwania.

Po upływie 24 tyg. badania *Genovese 2007*, odnotowano także wzrost skuteczności stosowanej terapii wraz z wydłużeniem czasu jej trwania w odniesieniu do oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 dla podskali oceniającej stan fizyczny i oceniającej stan psychiczny chorego. Zaobserwowano także utrzymującą się skuteczność terapii ADA w zakresie zmiany wyniku wskaźnika DLQI i kwestionariusza HAQ-DI.

Po 24 tygodniach terapii ADA średnia zmiana wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego oraz przez lekarza względem wartości początkowych była wyższa niż po 3 miesiącach terapii, co oznacza wzrost skuteczności stosowanej terapii wraz z wydłużeniem czasu jej trwania.

---

---

Również w przypadku oceny zmiany liczby obrzękniętych i bolesnych stawów, oceny zmian docelowych oraz nasilenia bólu i zmęczenia względem wartości początkowych po 24 tygodniach terapii adalimumabem zaobserwowano zwiększoną skuteczność leczenia.

„Brak” lub „minimalną” aktywność łuszczycy w 24 tyg. badania *Genovese 2007* zaobserwowano u 56,3% chorych z grupy stosującej ADA, co w porównaniu do wyniku otrzymanego po 3 miesiącach badania (40,6% chorych) oznacza wzrost skuteczności stosowanej terapii w odniesieniu do rozważanego punktu końcowego.

Średnia zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych zanotowana w 24 tyg. badania *Genovese 2007* utrzymywała się na podobnym poziomie jak w 3 miesiącu badania.

### **Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badania randomizowanego (populacja B)**

W populacji B analiza skuteczności adalimumabu względem ETA i względem INF została przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania *Atteno 2010*.

W grupie chorych stosujących ADA odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 zanotowano u nieznacznie niższego odsetka chorych (70,6%) niż w grupie chorych stosujących ETA (72,2%) lub INF (76,7%). Odnotowana różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie.

U żadnego z chorych stosujących ADA, ETA lub INF nie zaobserwowano ani jednego przypadku wystąpienia remisji klinicznej. Po 12 miesiącach terapii minimalna aktywność choroby wystąpiła w badaniu u 47,1% chorych w grupie ADA oraz u 72,2% chorych w grupie ETA. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej ETA. W badaniu nie podano informacji dotyczącej osiągnięcia minimalnej aktywności choroby przez chorych z grupy stosującej INF+ksLMPCh. W związku z tym nie można jednoznacznie stwierdzić, czy w rozważanej grupie chorych nie zaobserwowano żadnego przypadku osiągnięcia minimalnej aktywności choroby, czy też autorzy publikacji nie przedstawili danych na ten temat.

Po 12 miesiącach stosowania zaleconych interwencji stan chorych uległ wyraźnej poprawie w odniesieniu do jakości życia. Zarówno w grupie przyjmującej ADA jak i grupie stosującej ETA i INF wynik kwestionariusza HAQ-DI obniżył się do 0,1 pkt. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Jednocześnie jednak autorzy badania wskazują, iż chorzy

---



---

przyjmujący ETA wykazali istotnie większe obniżenie wyniku kwestionariusza HAQ-DI niż chorzy w grupie ADA ( $p < 0,002$ ). Tymczasem należy zauważyć, iż mediana dla wyniku kwestionariusza HAQ-DI w chwili rozpoczęcia badania była identyczna w grupach stosujących ADA i ETA (wynosiła 1,2 pkt), zaś po 12 miesiącach terapii mediana wyniku kwestionariusza HAQ-DI również była identyczna obu w grupach (wynosiła 0,1 pkt).

We wszystkich grupach, stwierdzono znaczne obniżenie wyniku w skali PASI po 12 miesiącach terapii. Odnotowany w badaniu wynik w skali PASI dla grupy chorych stosujących ADA i grupy chorych przyjmujących ETA i INF wynosił odpowiednio 0,1, 2,0 i 0,0 pkt. W odniesieniu do różnic między grupą ADA a grupami kontrolnymi dla wyniku w skali PASI uzyskanego po 12 miesiącach terapii, według autorów badania różnice te były istotne statystycznie ( $p < 0,01$ ). Analizując uzyskane wyniki różnica istotna statystycznie mogła dotyczyć porównania ADA z ETA. Wynik w skali PASI po 12 miesiącach terapii był bowiem zdecydowanie wyższy w grupie stosującej ETA (2,0 pkt) niż w grupie otrzymującej ADA (0,1 pkt) i INF+ksLMPCh (0 pkt). Należy jednocześnie zaznaczyć, iż wyższy wynik w skali PASI wiąże się z mniejszą skutecznością leczenia.

We wszystkich trzech grupach zaobserwowano istotną poprawę liczby bolesnych stawów względem wartości początkowych, (obniżenie do wartości wynoszących 1,0). W badaniu nie obserwowano więc istotnej statycznie różnicy między grupami dla liczby bolesnych stawów po 12 miesiącach terapii (wartości te były identyczne w obu grupach). Autorzy badania wskazują jednocześnie, iż u chorych stosujących ETA po 12 miesiącach leczenia wykazano istotnie statycznie większą poprawę (zmniejszenie) liczby bolesnych stawów niż w grupie przyjmującej ADA ( $p < 0,018$ ). Tymczasem należy zauważyć, iż mediana liczby bolesnych stawów była identyczna w grupie stosującej ADA i grupie przyjmującej ETA zarówno w chwili rozpoczęcia leczenia jak i po 12 miesiącach terapii.

Liczba obrzękniętych stawów jaką zanotowano na początku badania w grupach stosujących ADA, ETA INF uległa zmniejszeniu do 0,5 i 0,0 i 1,0 po 12 miesiącach leczenia. Wartości uzyskane w grupie ADA i grupach kontrolnych po 12 miesiącach terapii sugerują, iż zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

**Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badań obserwacyjnych (populacja B)**

---

---

Ocena skuteczności adalimumabu względem ETA i INF została wykonana na podstawie danych z rejestru *BSRBR* oraz danych z rejestru *GISEA*.

Na podstawie rejestru *BSBR* po 18 mies. terapii w grupie stosującej adalimumab wykazano znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR w porównaniu z chorymi stosującymi INF. Również w przypadku oceny braku odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami świadczącą na korzyść terapii ADA w porównaniu z INF. Jedynie w przypadku oceny dobrej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR na podstawie rejestru *GISEA* po 48 mies. leczenia zaobserwowano wyższy odsetek chorych w grupach kontrolnych (ETA i INF) w porównaniu z grupą badaną. Ocena remisji choroby na podstawie wskaźnika DAS-28 oraz LUNDEX/DAS-28 nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami.

Na podstawie rejestru *BSBR* w czasie 6 mies. badania zaobserwowano znamienne statystycznie różnicę między grupami w odniesieniu do oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 dla domeny zdrowia fizycznego oraz wskaźnika SF-6D w przypadku porównania ADA vs INF. Wynik świadczył na korzyść badanej interwencji. Różnic istotnych statystycznie nie odnotowano w przypadku porównania ADA vs ETA oraz dla oceny domeny oceniającej zdrowie psychiczne chorych.

Po 18 miesiącach obserwacji u chorych stosujących ADA w ramach rejestru *BSRBR*, odnotowano najniższą aktywność choroby (3,2 pkt w skali DAS-28). W grupach stosujących ETA i INF aktywność choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 po 18 miesiącach terapii wynosiła odpowiednio 3,3 pkt i 3,5 pkt. Na podstawie dostępnych danych określenie istotności statystycznej dla różnic między grupą stosującą ADA a grupami kontrolnymi nie było możliwe.

Ocena wyników uzyskanych w kwestionariuszu HAQ oraz częstość występowania poprawy wyniku kwestionariusza HAQ nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami.

### **Ocena skuteczności terapii adalimumabem względem innych LMPCh na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową – publikacja *Lu 2019* (populacja B)**

W ramach analizy uzupełniającej przedstawiono wyniki dla porównania ADA względem innych LMPCh (w tym opcji wskazanych jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu pegol i sekukinumabu) u chorych z

---

---

aktywną postacią ŁZS, przedstawione w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową – publikacja *Lu 2019*.

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, iż ADA jest 4. najskuteczniejszą opcją terapeutyczną. Jak wskazują autorzy publikacji ADA wykazuje porównywalną skuteczność w zakresie częstości występowania odpowiedzi ACR20 względem INF, ETA i golimumabu oraz jest lekiem skuteczniejszym m.in. od sekukinumabu i certolizumabu pegol. Należy jednak zauważyć, iż we wszystkich przypadkach różnice między ADA i lekami wskazanymi jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptem, infliksymabem, golimumabem, certolizumabem pegol i sekukinumabem nie były istotne statystycznie. Z kolei, odnośnie oceny PASI75, wykazano iż ADA jest lekiem skuteczniejszym m.in. od golimumabu, sekukinumabu i etanerceptu oraz mniej skutecznym niż infliksymab. Należy jednak zauważyć, iż we wszystkich przypadkach różnice między ADA i lekami wskazanymi jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptem, infliksymabem, golimumabem, i sekukinumabem nie były istotne statystycznie.

### **Ocena skuteczności terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych**

Ocenę skuteczności terapii adalimumabem przeprowadzono na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych *Hellman 2019*, *ACCLAIM* i *STEREO*.

W czasie 12 tygodni badań *Hellman 2019* (populacja ogółem), *ACCLAIM* (chorzy niestosujący uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF) i *STEREO* (populacja ogółem) odpowiedź ACR20 obserwowano odpowiednio u 20,0%, 81,1% i 73,9% chorych, odpowiedź ACR50 u 20,0%, 60,0%, i 51,0% chorych, a odpowiedź ACR70 u 35,0%, 25,6% i 31,9% chorych.

W badaniu *ACCLAIM* w podgrupie chorych niestosujących uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF, w czasie 12 tygodni leczenia ADA odpowiedź na leczenie oceniana zgodnie z kryteriami PsARC wystąpiła u około 72% chorych. W badaniu *STEREO* po 12 tygodniach terapii ADA odpowiedź na leczenie oceniana zgodnie z zmodyfikowanymi kryteriami PsARC wystąpiła u 78% chorych stosujących ADA.

W badaniu *STEREO* po 12 tygodniach terapii ADA dobra i umiarkowana odpowiedź na leczenie oceniana zgodnie z kryteriami EULAR wystąpiła odpowiednio u około 61% i u 87% chorych.

---

---

W czasie 12 tygodni terapii ADA w badaniu *Hellman 2019* odpowiedź PASI75, PASI90 i PASI100 wystąpiła odpowiednio u 15%, 5% i 25% chorych. W badaniu *ACCLAIM* w podgrupie chorych niestosujących uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF, w czasie 12 tygodni leczenia ADA odpowiedź PASI50 i odpowiedź PASI75 wystąpiła odpowiednio u 78% i 56,1% chorych.

W badaniu *ACCLAIM* w populacji ogólnej odpowiedź na leczenie na podstawie oceny wskaźnika PsAJAI wystąpiła u około 76% chorych stosujących ADA, w tym u 77% chorych < i ≥50 r.ż., 80% chorych niestosujących w czasie badania LMPCh w ramach terapii wspomagającej oraz u 77% chorych z ŁZS trwającym ponad 3 lata. Z kolei średnia wartość wskaźnika PsAJAI w 12. tygodniu leczenia wynosiła 6,0 pkt.

Według danych przedstawionych w badaniu *STEREO* w czasie 12 tygodni terapii ADA u chorych z aktywną chorobą w chwili rozpoczęcia badania remisja objawów stawowych i skórnych choroby wystąpiła u 16% chorych, remisja wyłącznie objawów stawowych choroby ogółem wystąpiła u około 11% chorych, remisja wyłącznie objawów skórnych choroby wystąpiła u około 38% chorych, a u około 35% chorych nie wykazano remisji objawów stawowych lub skórnych choroby. Po 20 tygodniach terapii ADA remisję objawów stawowych i skórnych choroby wykazano u około 25% chorych.

Ocena wyników uzyskanych w kwestionariuszu HAQ-DI wykazała znamiennej statystycznie redukcję wyniku, świadczącą o poprawie jakości życia w badaniach *Hellmann 2019* i *ACCLAIM*. W badaniu *ACCLAIM* wśród chorych z populacji ogólnej u około 50% chorych stosujących ADA przez 12 tygodni odnotowano zmianę (redukcję) wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych wynoszącą >MCID tj. większą niż -0,3 pkt.

W badaniu *Hellman 2019* w czasie 12 tygodni trwania terapii ADA odnotowano obniżenie (tj. poprawę) aktywności choroby zarówno w przypadku oceny na podstawie wskaźnika DAPSA jak i w przypadku oceny prowadzonej przez chorego i przez lekarza na podstawie skali VAS. Według p-wartości wskazanych przez autorów badania zmiany te były istotne statystycznie. Redukcję aktywności choroby w czasie 12 tygodni terapii ADA wykazano także w przypadku chorych uczestniczących w badaniu *STEREO*. Jak wskazali autorzy badania aktywność choroby oceniana na podstawie wskaźnika DAS-28 oraz ogólna aktywność choroby oceniana przez chorego i oceniana przez lekarza na podstawie skali VAS zmniejszyła się względem wartości początkowych o odpowiednio 45%, 49% i 59%. W chwili rozpoczęcia badania

---

---

Hellman 2019 minimalna aktywność choroby występowała jedynie u 1 (5,0%) chorego. Po 12 tygodniach terapii minimalną aktywność choroby odnotowano u 8 (40,0%) chorych.

W badaniu *Hellman 2019* w czasie 12 tygodni trwania terapii ADA odnotowano obniżenie (tj. poprawę) wskaźnika Leeds z wartości wynoszącej 1,05 pkt (średnia) w chwili rozpoczęcia badania do wartości wynoszącej 0,5 pkt (średnia). Według informacji wskazanej przez autorów badania zmiana ta nie była jednak istotna statystycznie. Zapalenie przyczepów ścięgniastych na początku badania występowało u 9 (45,0%) chorych. Po 12 tygodniach terapii ADA zapalenie to odnotowano jedynie u 3 (15,0%) chorych. Natomiast w chwili rozpoczęcia badania *ACCLAIM* zapalenie przyczepów ścięgniastych w ścięgnię Achillesa i zapalenie przyczepów ścięgniastych powięzi podeszwowej występowało odpowiednio u 29,9% i 24,4% ze 127 chorych z populacji ogólnej. Po 12 tygodniach terapii ADA odsetek ten zmniejszył się odpowiednio do 14,2% i 11,0%. Na podstawie p-wartości wskazanych przez autorów badania stwierdzono, że różnice te były istotne statystycznie.

W chwili rozpoczęcia badania *ACCLAIM* średni wynik oceny zapalenia palców wynosił 7,04 pkt. Po 12 tygodniach terapii ADA odnotowano obniżenie wyniku do wartości wynoszącej 2,49 pkt. Według danych wskazanych przez autorów badania zmiana ta była istotna statystycznie. W badaniu tym wykazano także istotną statystycznie i klinicznie redukcję odsetka chorych z aktywnym zapaleniem palców oraz istotny statystycznie wzrost odsetka chorych, u których wynik na skali służącej do oceny zapalenia palców wynosił 0 pkt, z 53,5% chorych w chwili rozpoczęcia badania do 75,6% w 12 tygodniu leczenia. W badaniu *Hellmann 2019* także odnotowano redukcję częstości występowania ostrego i przewlekłego zapalenia palców dłoni i stopy.

W badaniach *Hellman 2019* i *STEREO* w czasie 12 tygodni trwania terapii ADA odnotowano obniżenie liczby obrzękniętych i tkliwych stawów (w badaniu *Hellmann 2019* zmiany te określono jako znamienne statystycznie).

W badaniu *Hellmann 2019* zaobserwowano znamienne statystycznie redukcję nasilenia łuszczy ocenianą na podstawie wskaźnika PASI, SAPASI i skali VAS. Na podstawie pozostałych dwóch badań stwierdzono także poprawę w zakresie nasilenia łuszczy paznokci dłoni na podstawie wskaźnika NAPSI oraz zmian charakterystycznych dla łuszczy plackowatej.

---

---

Po 12 tygodniach terapii ADA w badaniu *Hellman 2019* częstość występowania łuszczycy i łuszczycy paznokci uległa redukcji. Z kolei w badaniu *STEREO* zaobserwowano wzrost odsetka chorych, u których odnotowano brak lub prawie brak zmian łuszczycowych według oceny w skali PGA. Co więcej po 12 tygodniach terapii ADA poprawa wyniku w skali PGA o  $\geq 3$  stopnie wystąpiła u 39% chorych, a poprawę wyniku wskaźnika NAPSI o  $\geq 50\%$  wykazano u około 51% chorych uczestniczących w badaniu *STEREO*.

W badaniu *Hellman 2019* w czasie 12 tygodni trwania terapii ADA odnotowano redukcję nasilenia bólu według oceny chorego na podstawie skali VAS. Według informacji wskazanej przez autorów badania zmiana ta była istotna statystycznie. W badaniu *STEREO* u chorych stosujących ADA także wykazano redukcję nasilenia bólu ocenianego przez chorych na podstawie skali VAS. Jak wskazali autorzy badania u chorych stosujących ADA średnio nasilenie bólu zmniejszyło się względem wartości początkowych o 51%.

Ocena wpływu terapii ADA na produktywność związaną z pracą zawodową na podstawie wyniku w poszczególnych domenach kwestionariusza WLQ w badaniu *ACCLAIM* wykazała, iż u chorych stosujących ADA w czasie 12 tygodni leczenia odnotowano obniżenie (tj. poprawę) we wszystkich 4 domenach kwestionariusza WLQ. Co więcej, jak wskazują autorzy badania zmiany wyniku po 12 tygodniach leczenia względem wartości początkowych były istotne statystycznie w przypadku domen oceniających ograniczenia związane z wymaganiami dotyczącymi czasu trwania zadań, upośledzenie fizyczne i zdolność chorych do spełniania wymagań odnośnie wydajności pracy.

W badaniu *Hellman 2019* w czasie 12 tygodni trwania terapii ADA odnotowano obniżenie stężenia CRP. Według informacji wskazanej przez autorów badania zmiana ta była istotna statystycznie. Redukcję stężenia CRP w czasie 12 tygodni terapii ADA odnotowano także w badaniu *STEREO*. Jak wskazali autorzy badania średnio stężenie CRP zmniejszyło się względem wartości początkowych o 26%.

### **Ocena skuteczności terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennych badań obserwacyjnych**

Ocenę skuteczności terapii adalimumabem przeprowadzono na podstawie jednoramiennych badań obserwacyjnych *Behrens 2018* i *Teoli 2012*.

---

---

W 6. miesiącu badania *Behrens 2018* w populacji ogółem u 59,9% chorych odnotowano odpowiedź ACR20, u 37,3% chorych odpowiedź ACR50, a u 19,0% chorych odpowiedź ACR70. U chorych, którzy uzyskali MDA w 6. mies. badania odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 odnotowano odpowiednio u 91,4%, 77,9% i 52,3% chorych, natomiast u chorych, którzy nie uzyskali MDA w 6. mies. badania odpowiedzi te zaobserwowano odpowiednio u 43,9%, 16,6% i 1,9% chorych.

W badaniu *Behrens 2018* oceniano także funkcjonalną remisję choroby na podstawie kwestionariusza FFbH. Funkcjonalną remisję choroby, tj. wynik  $\geq 83\%$  w kwestionariuszu FFbH odnotowano u 55,1% chorych stosujących ADA przez 24 miesiące.

W badaniu *Teoli 2012* odnotowano znamiennej statystycznie redukcję aktywności choroby wyrażoną w postaci wskaźnika DAS28-ESR od wartości 4,6 na początku badania do 2,6 w 6. miesiącu badania.

Minimalną aktywność choroby w populacji ogółem odnotowano u 45,5% chorych w czasie 24 mies. badania *Behrens 2018*, natomiast ogólną ocenę aktywności choroby według chorego  $\leq 2$  wykazano u 49,3% chorych ogółem.

W czasie 6 miesięcy badania *Teoli 2012* u chorych stosujących ADA odnotowano znamiennej statystycznie redukcję wyniku PASI z wartości 9,2 na początku badania do 1,9 w 6. miesiącu badania.

W badaniu *Teoli 2012* zaobserwowano także istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenioną na podstawie kwestionariusza HAQ dla ZZSK. Wynik na początku badania wynosił 1,1 pkt, natomiast w 6. miesiącu 0,0 pkt.

Całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych odnotowano u 92,0% chorych w czasie 24 miesięcy badania *Behrens 2018*, natomiast odsetek chorych z liczbą opuchniętych i tkliwych stawów wynoszącą  $\leq 1$  wyniósł odpowiednio 81,1% oraz 57,8%, a odsetek chorych z chorobą zajmującą  $\leq 3\%$  powierzchni ciała wyniósł 70,8%.

W czasie 6 miesięcy badania *Teoli 2012* u chorych stosujących ADA odnotowano znamiennej statystycznie redukcję nasilenia bólu z wartości 65,0 na początku badania do 12,35 w 6. miesiącu badania. W badaniu *Behrens 2018* wynik wynoszący  $\leq 1$  na skali nasilenia bólu (punkt odciążenia dla stwierdzenia MDA) odnotowano u 24,5% chorych stosujących ADA przez 24 miesiące.

---

---

W badaniu *Teoli 2012* u chorych stosujących ADA zaobserwowano istotną statystycznie redukcję stężenia CRP.

## 10.2. Ocena bezpieczeństwa – populacja A i B

### Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem ksLMPCh na podstawie badań randomizowanych (populacja A)

Analizę bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z ksLMPCh w populacji A przeprowadzono na podstawie randomizowanych badań *OPAL Broaden* i *Genovese 2007*.

W obu badaniach w żadnej z grup nie odnotowano zgonów.

Działania niepożądane zaobserwowano ogółem u 27,5% chorych z grupy badanej i 28,6% chorych z grupy kontrolnej w badaniu *Genovese 2007*. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym zakażenia i zarażenia pasożytnicze, wystąpiły ogółem u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach (1-2 chorych). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie, co wykazano także w metaanalizie obu badań.

Zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano w badaniu *OPAL Broaden* ogółem u 46,2% chorych z grupy badanej i 35,2% chorych z grupy kontrolnej, natomiast w badaniu *Genovese 2007* u 52,9% chorych poddanych terapii ADA i 79,6% chorych stosujących PLC. Różnice między grupami były istotne statystycznie (na korzyść badanej interwencji) w badaniu *Genovese 2007*. Znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na większe bezpieczeństwo ADA w porównaniu z PLC±ksLMPCh wykazano również dla oceny częstości występowania zaostrzenia łuszczycy i zaostrzenia łuszczycowego zapalenia stawów. W przypadku pozostałych raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

### Ocena bezpieczeństwa adalimumabu na podstawie wyników z otwartej fazy przedłużonej badania *Genovese 2007* (populacja A)

W badaniu *Genovese 2007*, u chorych stosujących ADA przez 24 tyg. podobnie jak w przypadku oceny po 3 mies. obserwacji nie zanotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu. Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 (3,1%) chorych, a zdarzenia

---



---

niepożądane u 53 (54,6%) chorych, co pozwala na stwierdzenie, że wraz z wydłużeniem czasu stosowania ADA ogółem jego profil bezpieczeństwa nie ulega pogorszeniu.

### **Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badania randomizowanego (populacja B)**

W populacji B analiza bezpieczeństwa adalimumabu względem ETA i względem INF została przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania *Atteno 2010*.

W grupie chorych stosujących INF zaobserwowano 2 przypadki wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u niższego odsetka chorych stosujących ADA (5,9%) w porównaniu z ETA (16,7%) i INF (23,3%). W przypadku porównania ADA z INF różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść ADA.

### **Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem ETA i INF na podstawie badań obserwacyjnych (populacja B)**

Ocena bezpieczeństwa adalimumabu względem ETA i INF została wykonana na podstawie danych z rejestru *BSRBR* oraz danych z rejestru *GISEA*.

W czasie 18 miesięcy okresu obserwacji w rejestrze *BSRBR* zgon odnotowano u niższego odsetka chorych stosujących ADA (2,2%) niż przyjmujących ETA (4,5%) oraz u INF (4,7%). Różnice między grupą badaną a grupami kontrolnymi nie były istotne statystycznie.

W rejestrze *BSRBR* u chorych stosujących ADA, chorych przyjmujących ETA oraz u chorych stosujących INF nie odnotowano żadnego przypadku gruźlicy i chłoniaka. Według danych przedstawionych w rejestrze *GISEA* u chorych z wielostawowym ŁZS w czasie 24 miesięcy obserwacji zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 11,6% chorych stosujących ADA, 6,9% w grupie ETA oraz u 12,7% chorych w grupie INF. Na podstawie dostępnych danych określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe.

### **Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem względem innych LMPCh na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową – publikacja *Lu 2019* (populacja B)**

W ramach analizy uzupełniającej przedstawiono wyniki dla porównania ADA względem innych LMPCh (w tym opcji wskazanych jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych

---

---

tj. etanerceptu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu pegol i sekukinumabu) u chorych z aktywną postacią ŁZS, przedstawione w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową – publikacja *Lu 2019*.

Wyniki metaanalizy sieciowej dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazują, iż ADA jest najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną. Należy zauważyć, iż dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych we wszystkich przypadkach różnice między ADA i lekami wskazanymi jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. certolizumabem pegol, infliksymabem, golimumabem, i sekukinumabem były istotne statystycznie, na korzyść badanej interwencji. Natomiast dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych we wszystkich przypadkach różnice między ADA i lekami wskazanymi jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptem, infliksymabem, golimumabem, certolizumabem pegol i sekukinumabem nie były istotne statystycznie.

### **Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych**

Ocenę bezpieczeństwa terapii adalimumabem przeprowadzono na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych: *ACCLAIM* i *STEREO*.

U chorych stosujących ADA uczestniczących w badaniu *ACCLAIM* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu oraz ciężkiego działania niepożądanego. W czasie 12 tygodni stosowania ADA u chorych uczestniczących w badaniach *ACCLAIM* i *STEREO* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły odpowiednio u 2,4% i 4,1% chorych, a zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły odpowiednio u 63,8% i 70,1% chorych. Zdarzenia niepożądane odnotowane u chorych uczestniczących w badaniu *ACCLAIM* miały głównie łagodny stopień nasilenia.

### **Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego**

Ocena bezpieczeństwa terapii adalimumabem możliwa była na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego *Teoli 2012*.

W czasie 6 miesięcy badania u 17,5% chorych odnotowano reakcję w miejscu wstrzyknięcia, a u 12,5% chorych zakażenie dróg moczowych, które ustąpiło po podaniu doustnych leków przeciwdrobnoustrojowych i nie wymagało zaprzestania terapii ADA.

---

---

### 10.3. Ocena utrzymywania się skuteczności terapii po zakończeniu terapii biologicznej – populacja C

Populacja C rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych, chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, wykazujących skuteczność terapii adalimumabem* w ramach *Programu lekowego* i spełniających kryteria wyłączenia z *Programu lekowego* z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby (tj. chorzy u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach *Programu lekowego* uzyskano niską aktywność choroby i utrzymuje się ona przez okres 12-15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną w *Programie lekowym* przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy), tzn. chorzy zaprzestający stosowania skutecznej terapii w ramach Programu lekowego. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab) będzie mógł być stosowany u tych chorych bez względu na czas utrzymywania się adekwatnej odpowiedzi na terapię adalimumabem (tj. utrzymującej się niskiej aktywności choroby).

W wyniku I etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono w głównych bazach medycznych badań klinicznych, dotyczących porównania zastosowania adalimumabu u chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* i u których uzyskano adekwatną odpowiedź na terapię adalimumabem (tj. utrzymującą się niską aktywność choroby) i była ona kontynuowana długookresowo względem przerwania skutecznej terapii ADA. Odnaleziono natomiast badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA dla populacji A i B na postawie których możliwe będzie wnioskowanie o długookresowej (maks. 48 mies.) skuteczności i bezpieczeństwa ADA.

**Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA (w tym dane długoterminowe) zaprezentowane dla populacji A i B wskazują na wzrost lub utrzymywanie się skuteczności terapii ADA oraz brak pogorszenia profilu bezpieczeństwa ADA wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii. Jak wskazano w rejestrze BSRBR po 18 miesiącach**

---

terapii ADA dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR wystąpiła w populacji ogólnej u 48,1% chorych, w tym u 57,8% chorych utrzymujących początkową terapię. Według danych przedstawionych w rejestrze *GISEA*, po 48 miesiącach terapii ADA dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR wystąpiła u 61,2% chorych. Remisję choroby na podstawie wskaźnika DAS-28 po 18 i 24 miesiącach terapii ADA wykazano w rejestrze *BSRBR* i *GISEA* u odpowiednio 41,5% i 51% chorych. Poprawę wyniku kwestionariusza HAQ względem wartości początkowych wynoszącą  $\geq 0,5$  pkt po 48 miesiącach terapii ADA odnotowano w rejestrze *GISEA* u 61% chorych ogółem, a całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych odnotowano aż u 92,0% chorych w czasie 24 miesięcy badania *Behrens 2018*. Wyniki przedstawione na podstawie publikacji *Behrens 2018* wskazują także, iż u chorych stosujących ADA którzy uzyskali MDA w 6. mies. badania i kontynuowali leczenie ADA, po 24 miesiącach terapii MDA odnotowano aż u 75,9% chorych (dla porównania MDA w 6. miesiącu badania uzyskało 35,5% chorych).

W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie III etapu wyszukiwania umożliwiającego zidentyfikowanie badań, w których skuteczna terapia lekami biologicznymi jest przerywana. W III etapie przeglądu poszukiwano badań pierwotnych umożliwiających ocenę czasu utrzymywania skuteczności terapii po zakończeniu terapii biologicznej (poszukiwano badań dla chorych skutecznie leczonych uprzednio inhibitorami TNF<sup>112</sup>, tj. adalimumabem, ale także innymi inhibitorami TNF niż adalimumab bądź badań dla chorych skutecznie leczonych uprzednio sekukinumabem, jeśli odnalezienie danych dla ADA nie będzie możliwe). W ramach aktualnej praktyki klinicznej u chorych z analizowanej populacji docelowej konieczne jest bowiem (zgodnie z zapisami *Programu lekowego*) przerwanie skutecznego leczenia biologicznego. Chorzy ci mogą stosować jedynie najlepsze leczenie wspomagające tj. ksLMPCh.

Oceny utrzymywania się korzystnego efektu zdrowotnego osiągniętego w trakcie terapii biologicznej po jej zaprzestaniu dokonano w raporcie na podstawie badań obserwacyjnych *Araujo 2013*, *Cantini 2008*, *Chimenti 2013* oraz publikacji zawierających dane z rejestru *CORRONA* (publikacja *Huynh 2017* oraz publikacja *Harrold 2018*). W zgromadzonych badaniach analizowano m.in. częstość występowania nawrotu choroby oraz czas do jego wystąpienia (w rejestrze *CORRONA* analizowano utratę korzyści z leczenia). **Wyniki**

---

<sup>112</sup> czynnik martwicy nowotworów

---

**przedstawione dla populacji C powinny być interpretowane w odniesieniu do danych dotyczących długoterminowej oceny skuteczności ADA zaprezentowanych w rozdziałach dla populacji A i B.**

W odniesieniu do częstości występowania nawrotu objawów choroby wykazano na podstawie wyników badania *Araujo 2013*, że odnotowano go u 83,3% chorych, u których zaprzestano stosowania inhibitorów TNF. Autorzy badania wskazali ponadto, że u dwóch trzecich chorych konieczne było wznowienie leczenia pierwotnie stosowanymi lekami w ciągu pierwszych 6 miesięcy od zakończenia terapii. Ponadto, u 1 chorego odnotowano powrót aktywności choroby zaledwie 30 dni po 6-miesięcznej wizycie kontrolnej, co sugeruje, że nawrót ŁZS może wystąpić nawet po 6-miesięcznym okresie wolnym od objawów choroby. Istotnym jest, iż wszyscy chorzy powrócili do pierwotnie stosowanych terapii (w tym dawkowania) LMPCh, a ponowną remisję uzyskano u wszystkich chorych w czasie 3 miesięcy.

Z kolei dane pochodzące z rejestru *CORRONA* wskazują, iż do utraty korzyści klinicznej z leczenia doszło u ok. 45% chorych. W rejestrze *CORRONA* przedstawiono również dane dla nawrotu objawów ŁZS (ang. rebound), który stwierdzono u 73,4% chorych. Najczęściej stwierdzano go w wyniku wystąpienia konieczności rozpoczęcia leczenia bLMPCh łącznie ze wzrostem wyniku w skali CDAI.

Analiza czasu do wystąpienia nawrotu choroby została przeprowadzona na podstawie badania *Araujo 2013*, *Chimenti 2013* oraz danych z rejestru *CORRONA*. Najkrótszy średni czas do wystąpienia nawrotu wynosił 10,6 tygodnia w badaniu *Araujo 2013*. Z kolei w badaniu *Chimenti 2013* wynosił on średnio 18,47 tygodnia. Na podstawie danych z rejestru *CORRONA* wykazano, że mediana czasu do utraty korzyści klinicznej z leczenia wynosiła 126,5 tygodnia a mediana czasu do nawrotu (ang. *rebound*) – 34,7 tygodnia.

Z kolei czas trwania remisji choroby raportowano w badaniu *Cantini 2008*. Wyniósł on 52 tygodnie (średnia) i stwierdzono go ogółem u ok. 51% chorych po zaprzestaniu terapii ksLMPCh i bLMPCh, z czego u ok. 80% chorych po zaprzestaniu terapii inhibitorami TNF.

Na podstawie danych z rejestru *CORRONA* nie stwierdzono znamiennej statystycznie zmiany w zakresie jakości życia ocenianej na podstawie zmodyfikowanego kwestionariusza HAQ w czasie od zakończenia terapii inhibitorami TNF do pierwszej wizyty kontrolnej (mediana 6,8 miesiąca).

---

Wyniki uzyskane z badania *Araujo 2013* wskazują, iż u chorych, u których odnotowano nawrót choroby nastąpił znaczny wzrost w zakresie wszystkich ocenianych parametrów związanych z chorobą, tj. liczba tkliwych i obrzękniętych stawów, wynik w skali PASI, aktywność choroby w ocenie chorego i lekarza, jak również wzrosło nasilenie dolegliwości bólowych w ocenie chorego na skali VAS. Przedstawione w badaniu *Araujo 2013* dane nie były wystarczające do określenia istotności statystycznej uzyskanych różnic. W badaniu *Chimenti 2013* uzyskano natomiast znamienne statystycznie pogorszenie względem wartości początkowych wyniku w skali PASI, zwiększenie aktywności choroby ocenianej wg DAS28-ESR oraz wzrost stężenia CRP. Z kolei dane pochodzące z rejestru *CORRONA* wskazały na znamienne statystycznie pogorszenie wyniku względem wartości początkowej w skali CDAI, jak również w skali PGA (w ocenie zarówno przez chorych, jak i przez lekarzy) oraz względem oceny nasilenia objawów bólowych przez chorych. Wszystkie te parametry świadczą jednoznacznie o istotnym dla chorego pogorszeniu jego stanu zdrowia.

**W przypadku przerwania skutecznej terapii biologicznej, zgromadzone w ramach analizy dla populacji C dowody naukowe wskazują na stosunkowo wysoki odsetek nawrotów objawów ŁZS u chorych, którzy uzyskali remisję choroby i w związku z tym zaprzestali leczenia LMPCh.** Przedstawione w raporcie dane mogą zatem wskazywać na zasadność prowadzenia terapii adalimumabem bez sztucznych ograniczeń czasowych tj. nawet u chorych, u których uzyskano adekwatną odpowiedź na terapię adalimumabem (tj. utrzymującą się niską aktywność choroby). Przerwanie skutecznego leczenia wiąże się bowiem z nawrotem choroby i większym ryzykiem utraty skuteczności leczenia.

## 10.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa adalimumabu

Według danych przedstawionych w dokumentach i komunikatach odnalezionych na stronie EMA, FDA i URPLWMMiPB, stosowanie adalimumabu potencjalnie może być związane z wystąpieniem m.in. następujących działań niepożądanych:

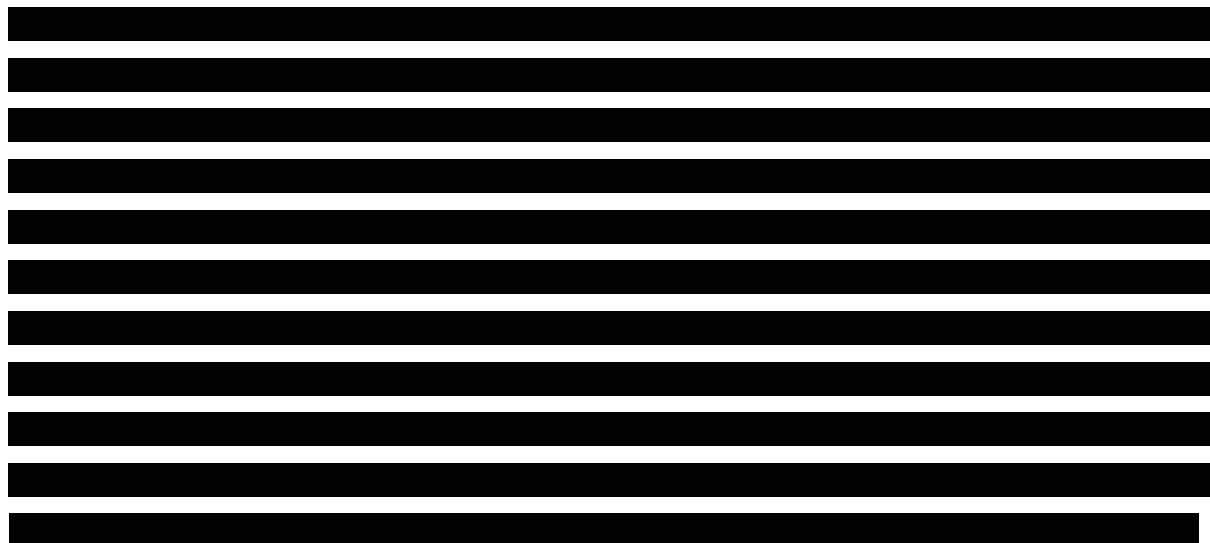
- ⊗ zakażenia – chorzy otrzymujący leki z grupy inhibitorów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia;
- ⊗ gruźlica – u chorych otrzymujących adalimumab informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę;
- ⊗ inne zakażenia oportunistyczne – np. grzybicze zakażenia inwazyjne;

- ⊕ reaktywacja zapalenia wątroby typu B – u przewlekłych nosicieli HBV, otrzymujących inhibitor TNF w tym adalimumab, może wystąpić reaktywacja zapalenia wątroby typu B;
- ⊕ zaburzenia neurologiczne – stosowanie inhibitorów TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych;
- ⊕ reakcje alergiczne – ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu rzadko obserwowano w badaniach klinicznych;
- ⊕ nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne – w kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy inhibitorów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u chorych otrzymujących lek z grupy inhibitorów TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko;
- ⊕ reakcje hematologiczne – w rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem inhibitorów TNF;
- ⊕ zastoinowa niewydolność serca – informowano o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca;
- ⊕ zjawiska autoimmunizacyjne – stosowanie inhibitorów TNF, w tym adalimumabu może powodować powstawanie autoprzeciwciał.

Adalimumab badano u 9 506 chorych w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub więcej. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, odczyny w miejscu wstrzyknięcia, bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

## 10.5. Ocena stosunku korzyści do ryzyka





Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono w raporcie także na podstawie danych z dokumentu *EMA 2018*. W dokumencie tym wskazano, że na podstawie przeglądu przedłożonych danych uznano, iż produkt leczniczy Hyrimoz® jest biopodobny do produktu leczniczego Humira®. W związku z tym **stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Hyrimoz® porównywalny jest z produktem referencyjnym**.

W dokumencie wydanym przez EMA w 2018 roku uznano, iż stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego **Hyrimoz® jest korzystny w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniej stosowane leki modyfikujące przebieg choroby była niewystarczająca**.

## 10.6. Wnioski

Przedstawione w raporcie wyniki, wskazują na korzystny wpływ rozpatrywanej interwencji na zmniejszenie aktywności czynnego ŁZS (w tym osiągnięcie remisji choroby lub minimalnej aktywności choroby), poprawę jakości życia chorych związanej ze stanem zdrowia (w tym zmniejszenie niepełnosprawności), zmniejszenie liczby bolesnych i opuchniętych stawów, zmniejszenie nasilenia bólu, zmniejszenia nasilenia zmęczenia i poprawę produktywności. Analiza bezpieczeństwa wskazuje, iż profil bezpieczeństwa tego leku jest akceptowalny.

Wyniki przedstawione dla populacji C dają podstawy do wnioskowania, że nie jest możliwe utrzymanie długotrwałej odpowiedzi na leczenie biologiczne po jego zakończeniu. Nawrót choroby stwierdzano we włączonych badaniach w czasie średnio od ok. 11 tygodni do 52 tygodni po zakończeniu leczenia LMPCh (w tym inhibitorami TNF). U połowy chorych utrata



---

korzyści klinicznej z leczenia następowała w czasie 126,5 tygodnia od zakończenia terapii inhibitorami TNF. Również u połowy chorych nawrót (ang. *rebound*) stwierdzano w czasie 34,7 tygodnia. Po zakończeniu terapii u chorych wzrastała aktywność choroby oraz istotnie pogarszały się objawy skórne choroby.

Powyższe wyniki wskazują na silną potrzebę kontynuowania skutecznego leczenia u chorych, którzy w ramach terapii zastosowanej w *Programie lekowym* osiągnęli adekwatną odpowiedź na leczenie i w związku z tym kwalifikują się do wykluczenia z *Programu*. Pozbawienie tych chorych terapii jednoznacznie prowadzi do wystąpienia nawrotu choroby, co jest równoznaczne zarówno z wystąpieniem łuszczycowych zmian skórnych, jak również postępowaniem zmian łuszczycowych w obrębie stawów oraz wiąże się ze znaczącym pogorszeniem stanu zdrowia chorych i w konsekwencji może doprowadzić do niepełnosprawności.

Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Hyrimoz® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. **Produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab) finansowany w ramach Wykazu leków refundowanych** w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.*

---

---

## 11. Dyskusja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią osoby dorosłe, chore na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną stawów. Charakterystycznymi objawami ŁZS jest sztywność, ból, obrzęk i tkliwość stawów i więzadeł oraz otaczających ścięgien, co manifestuje się zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniowych. **Z czasem ŁZS prowadzi do niepełnosprawności ruchowej wynikającej m.in. z deformacji stawów i ograniczenia ich ruchomości** [Gottlieb 2008, Szczeklik 2018, Tłustochowicz 2016]. Łuszczycowemu zapaleniu stawów towarzyszą choroby układu krążenia, oczu, wątroby, układu pokarmowego, nerek, depresja, lęki czy choroby nowotworowe. ŁZS związane jest także z odczuwaniem większego zmęczenia oraz zaburzeniami snu [Husni 2017, Lee 2010]. **Szacuje się że u chorych na ŁZS ryzyko zgonu jest o około 60% wyższe niż w populacji ogólnej, a przewidywana długość życia jest 3-krotnie krótsza** [NICE 2010].

**W ŁZS dochodzi do znacznego pogorszenia jakości życia chorych** (upośledzenie to może być nawet większe niż w przebiegu RZS z uwagi na współwystępowanie jednocześnie zmian skórnych i stawowych) [Szczeklik 2018]. Zmianom skórnym towarzyszy często ból (zwłaszcza w przypadku zmian na dłoniach i stopach) i świąd. Zmiany te oraz zajęcie stawów w przebiegu ŁZS prowadzą do upośledzenia prawidłowego funkcjonowania i możliwości wykonywania codziennych czynności domowych i zawodowych. **Nasilone uczucie świądu może przyczyniać się do wystąpienia zaburzeń depresyjnych. Do zaburzeń somatycznych dołącza się często poczucie wstydu i napiętnowania związane ze świadomością obecności widocznych dla otoczenia zmian skórnych.** Kłopotliwe dla chorych staje się uprawianie sportu, wypoczynek, kontakt fizyczny z innymi osobami. Część chorych z tych względów wystrzega się kontaktów społecznych. Potrzeba ukrycia choroby zmusza do stosownego ubioru zasłaniającego ciało.

ŁZS wpływa negatywnie na sytuację materialną chorych, może utrudniać przebieg kariery zawodowej, a część zawodów nie może być przez chorych wykonywana. W wyniku łuszczycowego zapalenia stawów dochodzi do degeneracji stawów, bólu oraz upośledzenia ruchowego, co prowadzi do **utruty produktywności** [Krajewska-Włodarczyk 2012,

---

---

Malinowski 2016]. **ŁZS wpływa również na bezpośrednie otoczenie chorych (np. rodzinę).** Osoby cierpiące na choroby stawów często wymagają, poza opieką w szpitalu, również opieki nieformalnej zapewnianej przez członków rodzin bądź znajomych, co może powodować dodatkową utratę produktywności przez osoby bliskie [Malinowski 2016]. **Osobną kwestią są także problemy związane z leczeniem, postrzegane jako znacząco wpływające na jakość życia chorych.** Należą do nich: czas spędzany każdego dnia na leczeniu choroby, nieobecność w pracy, długotrwałość terapii, koszty z nią związane czy działania niepożądane stosowanych leków [Matusiak 2012].

**Wczesne rozpoznanie ŁZS i szybkie włączenie do odpowiedniej farmakoterapii pozwala zapobiec uszkodzeniu stawów i niepełnosprawności.** Obecnie podstawę leczenia na ŁZS w Polsce stanowią ksLMPCh (np. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna). **Większość obecnie stosowanych tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje jednak całkowitej redukcji procesu zapalnego. Spowalniają one w różnym stopniu destrukcję stawów, lecz jej nie hamują. Wprowadzenie leczenia biologicznego (przede wszystkim inhibitorami TNF) istotnie zwiększyło możliwości terapeutyczne w leczeniu ŁZS oraz poprawiło rokowanie chorych** co do remisji lub zmniejszenia nasilenia objawów chorobowych a także redukcji powikłań sercowo-naczyniowych [Tłustochowicz 2016, Szczeklik 2018].

Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab). Substancja czynna leku Hyrimoz® należy do inhibitorów czynnika martwicy nowotworów alfa. TNF- $\alpha$  odgrywa kluczową rolę w patogenezie chronicznych chorób zapalnych. Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki [ChPL Hyrimoz®]. Jak podkreślają lekarze, **leczenie biologiczne jest dużą szansą dla chorych. Leki biologiczne znacznie poprawiają jakość życia chorych, są bardzo dobrze tolerowane, w przeciwieństwie do leczenia klasycznego, a przede wszystkim działając na wybrany element reakcji immunologicznej charakteryzują się wysoką selektywnością oraz skutecznością** [Matusiak 2012, Tłustochowicz 2016].

Obecnie adalimumab w Polsce mogą otrzymać jednak tylko chorzy na ŁZS spełniający kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego leczenia łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego (Załącznik B.35.)* tj. chorzy z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR (– kryteria klasyfikacji

---

---

łuszczycowego zapalenia stawów), z aktywną i ciężką postacią choroby oraz z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki. Tymczasem wytyczne kliniczne rekomendują zastosowanie inhibitorów TNF (w tym adalimumabu) u chorych z obwodową postacią ŁZS **już przy nieskuteczności terapii co najmniej 1 ksLMPCh**. Co ważne wytyczne nie ograniczą możliwości zastosowania inhibitorów TNF do chorych z ciężką postacią choroby [EULAR 2016]. Należy także podkreślić, iż w najnowszych odnalezionych wytycznych klinicznych ACR/NPFG 2018 wskazano, iż zastosowanie inhibitorów TNF rekomendowane jest już w I linii leczenia chorych na ŁZS [ACR NPF 2018].

Chorzy na ŁZS niekwalifikujący się do obecnie obowiązującego *Programu lekowego*, nie mogą dziś otrzymać w Polsce adalimumabu. Analiza obecnej praktyki klinicznej w Polsce wskazuje, iż aktualnie u tych chorych stosowany jest inny ksLMPCh lub terapia skojarzona lekami z tej grupy. Jak podkreślono powyżej, większość obecnie stosowanych tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje jednak całkowitej redukcji procesu zapalnego. Spowalniają one w różnym stopniu destrukcję stawów, lecz jej nie hamują [Matusiak 2012]. U chorych stosujących ksLMPCh uszkodzenie stawów w czasie 2 lat terapii występuje u około 47% chorych [NICE 2010]. **Pozostawienie chorego bez właściwego leczenia często powoduje wystąpienie przetrwałego stanu zapalnego, postępującego uszkodzenia stawów, skutkującego poważnymi ograniczeniami fizycznymi, istotnym upośledzeniem funkcjonowania oraz zwiększeniem śmiertelności** [Matusiak 2012]. Nieoptymalna terapia u chorych na ŁZS wpływa także na wzrost kosztów pośrednich – kosztów zwolnień, wypadania z rynku pracy, kosztów prezenteizmu, ale także kosztów społecznych ponoszonych przez rodziny chorych [Unia Stowarzyszeń Chorych na Łuszczycę i ŁZS]. **U chorych niekwalifikujących się do obecnie obowiązującego *Programu lekowego* istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej.**

Jak podkreślono w *Analizie problemu decyzyjnego*, **niezaspokojona potrzeba leczenia w Polsce występuje także u chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego* leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Prowadzenie leczenia biologicznego w ramach *Programu lekowego* wprowadza duże ograniczenia w dostępie do tej formy terapii, zwłaszcza organizacyjne** Przede wszystkim decyzja o zakwalifikowaniu chorego nie należy do lekarza prowadzącego, tylko do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego, który powoływany jest przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Eksperti kliniczni wskazują także na dużą

---

liczbę chorych oczekujących do centrów leczenia biologicznego w celu kwalifikacji do odpowiedniego *Programu lekowego* [AOTMiT 2019a, AOTMiT 2019b]. Ponadto kryteria włączenia do *Programu lekowego* są bardzo restrykcyjne. Składając wniosek o przyznanie leczenia biologicznego należy udokumentować wcześniejszą terapię. Wymagany czas wcześniejszego leczenia oraz dawki stosowanych leków są sztywno określone (wymagane jest podanie dokładnej daty rozpoczęcia i zakończenia terapii). Stanowi to duży problem w przypadku chorych leczonych wcześniej w innych ośrodkach – brak możliwości wglądu w dokumentację leczenia [Teresiak-Mikołajczak 2019]. Często konieczne jest powtarzanie wcześniejszych terapii, co wiąże się także z niską satysfakcją chorych z otrzymanej pomocy lekarskiej. Należy także zauważyć, iż ksLMPC<sub>h</sub> przypisywane mogą być przez lekarzy reumatologów, do których potrzebne jest posiadanie odpowiedniego skierowania, co także wpływa na wydłużenie czasu oczekiwania na rozpoczęcie skutecznej terapii, a co za tym idzie na powstawanie nieodwracalnych zmian stawowych i gorsze efekty terapeutyczne, ale także częstsze występowanie chorób współistniejących [Unia Stowarzyszeń Chorych na Łuszczycę i ŁZS].

Należy także zauważyć, iż kryteria wyłączenia z *Programu lekowego* obejmują m.in. utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy niskiej aktywności choroby dla postaci obwodowej oraz dla postaci osiowej przy pierwszym podawaniu leku biologicznego. Ponadto zgodnie z zapisami *Programu lekowego*, czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy. **Przerywanie skutecznego leczenia jest istotnym problemem dla chorych na ŁZS. W większości przypadków wiąże się z nawrotem choroby, większym ryzykiem utraty skuteczności leczenia oraz wystąpienia działań niepożądanych.** Chorzy, u których konieczne jest zaprzestanie podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami *Programu lekowego* są **obecnie leczeni nieoptymalnie** (mogą oni otrzymać jedynie najlepsze leczenie wspomagające w ramach którego stosują ksLMPC<sub>h</sub> a ponownie **lek biologiczny mogą otrzymać dopiero po wystąpieniu nawrotu aktywnej choroby.**

Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa dla produktu leczniczego Hyrimoz® (adalimumab) obejmuje więc dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.

---

W ramach wskazanej populacji docelowej można wyróżnić następujące grupy chorych:

- ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **niekwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym**, z uwagi na niespełnienie wszystkich wymaganych kryteriów kwalifikacji – **populacja A**;
- ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym** – **populacja B**;
- ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, **wykazujących skuteczność terapii adalimumabem w ramach Programu lekowego i spełniających kryteria wyłączenia z Programu lekowego** z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby (tj. chorzy u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach Programu lekowego uzyskano niską aktywność choroby i utrzymuje się ona przez okres 12-15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną w Programie lekowym przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy), tzn. chorzy zaprzestający stosowania skutecznej terapii w ramach Programu lekowego – **populacja C**.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono:

- ⊕ **porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem ksLMPCh** w populacji A: na podstawie wyników randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *OPAL Broaden* [Mease 2017, Strand 2019, Helliwell 2018] i *Genovese 2007*;
  - ⊕ **porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem bLMPCh** tj. ETA i INF w populacji B: na podstawie wyników randomizowanego, otwartego badania
-

---

*Atteno 2010* oraz 2 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną tj. rejestru *BSRBR* [Saad 2010, Saad 2010a] i rejestru *GISEA* [Iannone 2014, Iannone 2016].

Dodatkowo w raporcie zaprezentowano także wyniki dla porównania ADA względem innych LMPCh (w tym opcji wskazanych jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu pegol i sekukinumabu) u chorych z aktywną postacią ŁZS, przedstawione w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową – publikacja *Lu 2019*.

W ramach analizy uzupełniającej w raporcie przedstawiono także wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu (w tym dane długookresowe) na podstawie 3 badań jednoramiennych eksperymentalnych (badanie *Hellman 2019*, badanie *ACCLAIM* [Gladman 2010] i badanie *STEREO* [Van den Bosch 2010, Van den Bosch 2015]) oraz 2 badań jednoramiennych obserwacyjnych (badanie *Behrens 2018* i badanie *Teoli 2012*).

Populacja C rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych, chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, wykazujących skuteczność terapii adalimumabem* w ramach *Programu lekowego i spełniających kryteria wyłączenia z Programu lekowego* z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby (tj. chorzy u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach *Programu lekowego* uzyskano niską aktywność choroby i utrzymuje się ona przez okres 12-15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną w *Programie lekowym* przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy), tzn. chorzy zaprzestający stosowania skutecznej terapii w ramach Programu lekowego. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab) będzie mógł być stosowany u tych chorych bez względu na czas utrzymywania się adekwatnej odpowiedzi na terapię adalimumabem (tj. utrzymującej się niskiej aktywności choroby).

W przypadku populacji C, w wyniku I etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono w głównych bazach medycznych badań klinicznych, dotyczących porównania zastosowania adalimumabu u chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego

---

*Programu lekowego* leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym i u których uzyskano adekwatną odpowiedź na terapię adalimumabem (tj. utrzymującą się niską aktywność choroby) i była ona kontynuowana długookresowo względem przerwania skutecznej terapii ADA. Odnaleziono natomiast badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA dla populacji A i B na podstawie których możliwe będzie wnioskowanie o długookresowej (maks. 48 mies.) skuteczności i bezpieczeństwa ADA.

W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie III etapu wyszukiwania umożliwiającego zidentyfikowanie badań, w których skuteczna terapia lekami biologicznymi jest przerywana. W III etapie przeglądu poszukiwano badań pierwotnych umożliwiających ocenę czasu utrzymywania skuteczności terapii po zakończeniu terapii biologicznej (poszukiwano badań dla chorych skutecznie leczonych uprzednio inhibitorami TNF<sup>113</sup>, tj. adalimumabem, ale także innymi inhibitorami TNF niż adalimumab bądź badań dla chorych skutecznie leczonych uprzednio sekukinumabem, jeśli odnalezienie danych dla ADA nie będzie możliwe). W ramach aktualnej praktyki klinicznej u chorych z analizowanej populacji docelowej konieczne jest bowiem (zgodnie z zapisami *Programu lekowego*) przerwanie skutecznego leczenia biologicznego. Chorzy ci mogą stosować jedynie najlepsze leczenie wspomagające tj. ksLMPCh.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu dla populacji C włączono 4 badania obserwacyjne, w tym:

- ⊕ 2 badania **obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne**: badanie *Araujo 2013* i badanie *CORRONA [Huynh 2017, Harrold 2018]*;
- ⊕ 1 badanie **obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne**: badanie *Chimenti 2013*;
- ⊕ 1 badanie **obserwacyjne kliniczno-kontrolne**: badanie *Cantini 2008*.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Wyniki analizy oparte zostały m.in. na badaniach randomizowanych z liczną grupą chorych (N=100 chorych w badaniu *Atteno 2010* i badaniu *Genovese 2007* oraz N=211 w badaniu *OPAL Broaden*). Populacja chorych uczestnicząca w badaniach randomizowanych *Genovese 2007* i *OPAL Broaden* odpowiadała populacji docelowej analizowanej w niniejszym raporcie. Do badań tych włączono bowiem chorych dorosłych, u których występowała aktywna

<sup>113</sup> czynnik martwicy nowotworów



postać ŁZS i u których wykazano niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie co najmniej jednym ksLMPCh. W badaniach tych uczestniczyli głównie chorzy rasy białej. W przypadku badania *Atteno 2010* kryteria włączenia chorych do badania opisano dosyć ogólnie (tj. dorośli, z aktywną postacią ŁZS i niewystarczającą odpowiedzią na ksLMPCh). Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić czy populacja chorych analizowana w badaniu dokładnie odpowiada populacji B. W ramach analizy uwzględniono jednak dane z tego badania, gdyż jest to jedyne odnalezione opublikowane w pełnym tekście badanie randomizowane, umożliwiające bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem ETA i INF. Ponadto dane demograficzne przedstawione w publikacji wskazują iż u chorych uczestniczących w badaniu mogła występować aktywna i ciężka postać choroby (mediana liczby bolesnych i obrzękniętych stawów wynosiła w zależności od grupy odpowiednio 12-13 i 3-5, a mediana wyniku w skali PASI wynosiła od 15 do 26, w zależności od grupy)<sup>114</sup>.

Faza podwójnie zaślepią trwała w badaniach *Genovese 2007* i *OPAL Broaden* 3 miesiące. W raporcie przedstawiono także wyniki z otwartej fazy przedłużonej badania *Genovese 2007* – długookresowa ocena skuteczności ADA u chorych kontynuujących leczenie przez 24 tyg. W badaniu *Atteno 2010* nie zastosowano zaślepienia. Brak zaślepienia chorych pod kątem przydzielonego leczenia wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oraz błędu w zakresie oceny punktów końcowych. Badania *Genovese 2007* i *OPAL Broaden* ukończyła znaczna część chorych (spośród chorych zrandomizowanych do badania utracono łącznie jedynie odpowiednio 5,9% i 11,6% chorych). W badaniu *Atteno 2010* nie przedstawiono danych na temat utraty chorych z badania.

Jakość badań *Genovese 2007* i *OPAL Broaden* można oceniać jako wysoką. W przypadku badania *Atteno 2010* m.in. z uwagi na brak zaślepienia i brak informacji na temat utraty chorych z badania uznano, iż jest to badanie niskiej jakości. Należy jednak zauważyć, iż w raporcie dla populacji B oprócz wyników z randomizowanego badania *Atteno 2010* uwzględniono także wyniki z 2 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, w których uczestniczyli dorośli chorzy z

---

<sup>114</sup> Zgodnie z kryteriami włączenia chorych do *Programu lekowego (Załącznik B.35)*, aktywna i ciężka postać choroby określana jest w przypadku postaci obwodowej ŁZS m.in. jako co najmniej 5 obrzękniętych stawów i co najmniej 5 tkliwych stawów, a u pacjentów z aktywną postacią łuszczycy m.in. jako wynik w skali PASI wynoszący >10

---

aktywną i ciężką postacią ŁZS (średnia wartość wskaźnika DAS-28 u chorych dla których przedstawiono w raporcie wyniki wynosiła od 4,1<sup>115</sup> do 7,3, w zależności od grupy), u których wykazano niepowodzenie terapii z zastosowaniem co najmniej 2 ksLMPCh. Ponadto w raporcie przedstawiono dodatkowo wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA z jednoramiennych badań eksperymentalnych i obserwacyjnych.

W przypadku populacji C wnioskowanie w oparciu o zgromadzone materiały w pewnym stopniu jest ograniczone ze względu na fakt, iż w badaniach uczestniczyli chorzy ze zróżnicowanym wyjściowym nasileniem choroby, często niższym niż chorzy, którzy zostają w praktyce klinicznej zakwalifikowani do terapii biologicznej w ramach *Programu lekowego*. Co więcej, zastosowane w badaniach włączonych definicje nawrotu choroby, remisji czy też utraty korzyści klinicznej z leczenia również są zróżnicowane i w dużej mierze niespójne z definiowaniem adekwatnej odpowiedzi na leczenie w *Programie lekowym*, co wpływa na brak możliwości przedstawienia jednorodnego i porównywalnego zestawienia wyników. Z drugiej jednak strony zróżnicowanie to może odzwierciedlać niejednorodność obserwowaną w praktyce klinicznej.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje stwierdzono, że **wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia**. Uznano, iż badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

**Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka**, ponieważ w raporcie uwzględniono randomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne z grupą kontrolną oraz badania jednoramienne (eksperymentalne i obserwacyjne). Ponadto, stwierdzono, iż

---

<sup>115</sup>dla populacji B przedstawiono w raporcie m.in. wyniki z rejestru *GISEA*, w którym u chorych włączonych do badania mediana wskaźnika DAS-28 w chwili rozpoczęcia badania wynosiła od 4,1 do 4,8 (w zależności od grupy), co może sugerować, iż u chorych tych nie występowała ciężka postać ŁZS (zgodnie z treścią *Programu lekowego* aktywna i ciężka postać choroby definiowana jest m.in. jako wartość DAS 28 większa niż 5,1). Należy jednak podkreślić, iż wskazany wynik przedstawiony jest jako mediana a nie średnia. Ponadto u chorych włączonych do badania mediana liczby tkliwych stawów wynosiła 7-8 (zgodnie z treścią *Programu lekowego* aktywna i ciężka postać choroby definiowana jest m.in. jako liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgniętych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozcięgien podszwowych) wynosząca co najmniej 5 łącznie)

---

---

dane dla ADA uzyskane w randomizowanych badaniach klinicznych są spójne z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych i badaniach jednoramiennych.

**Punkty końcowe analizowane w badaniach włączonych do analizy są zgodne z zaleceniami EMA** przedstawionymi *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chorych na ŁZS* [EMA 2006] (wytyczne opisano szczegółowo w rozdziale „Efekty zdrowotne” w *Analizie problemu decyzyjnego*). **Odpowiadają one także celom leczenia chorych na ŁZS**, które obejmują uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby – indukcja i utrzymanie remisji, poprawę jakości życia chorych, poprzez umożliwienie chorym powrotu do pełnej aktywności życiowej, ograniczenie niepełnosprawności chorych z powodu ŁZS, zmniejszenie liczby powikłań stawowych i pozastawowych, jak również ograniczenie negatywnego wpływu działań niepożądanych [NFZ 2012].

W badaniach włączonych do raportu analizowano odpowiedź na leczenie (zarówno na podstawie kryteriów ACR (pierwszorzędowy punkt końcowy) jak i kryteriów PsARC czy EULAR). Kryteria ACR nie są dedykowane chorym na ŁZS (są one przeznaczone głównie do oceny chorych na RZS), gdyż nie pozwalają na ocenę odpowiedzi na leczenie w zakresie takich manifestacji choroby jak zapalenie przyczepów ścięgniętych i zapalenie palców, postać osiowa choroby, łuszczyca paznokci i skóry. W opinii EMA są one jednak wiarygodnym narzędziem w ocenie chorych na ŁZS [EMA 2006]. Jako najmniejszą, istotną klinicznie zmianę wyniku dla odpowiedzi ACR uznaje się uzyskanie odpowiedzi ACR20. Należy także zauważyć, iż w części badań włączonych do analizy odpowiedź na leczenie była oceniana także według kryteriów PsARC (w tym w badaniach randomizowanych *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* oraz w badaniu jednoramiennym *ACCLAIM*). Kryteria PsARC obejmują ocenę aktywności choroby według chorego i według lekarza oraz ocenę liczby tkliwych i obrzękniętych stawów. Zgodnie z treścią aktualnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, u chorych na ŁZS adekwatna odpowiedź na leczenie w przypadku postaci obwodowej ŁZS powinna być oceniana m.in. według kryteriów PsARC.

We włączonych badaniach analizowano także poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia (np. na podstawie kwestionariusza HAD-DI, kwestionariusza SF-36 czy wskaźnika DLQI) i analizowano zmianę aktywności ŁZS (m.in. na podstawie wskaźnika DAS-28 i na podstawie skali VAS (ogólna ocena przez chorego i lekarza), ale także na podstawie złożonych

---

wskaźników oceny aktywności łuszczycowego zapalenia stawów, umożliwiających jednoczesną ocenę kilku aspektów klinicznych ŁZS tj. PASDAS, CPDAI DAPSA. W części badań oceniano także częstość występowania minimalnej aktywności choroby (np. randomizowanych w badaniach *OPAL Broaden* i *Atteno 2010*) oraz częstość występowania remisji choroby (np. badanie randomizowane *Atteno 2010* i rejestry *BSRBR* i *GISEA* czy jednoramienne badanie *STEREO*). Wymienione punkty końcowe są istotne klinicznie i odpowiednie do oceny w rozpatrywanej populacji chorych, gdyż odnoszą się do celów leczenia chorych na ŁZS. Jak podkreślono w *Analizie problemu decyzyjnego* w ŁZS dochodzi do znacznego pogorszenia jakości życia chorych (upośledzenie to może być nawet większe niż w przebiegu RZS z uwagi na współwystępowanie jednocześnie zmian skórnych i stawowych). Celem leczenia ŁZS jest, poprawa jakości życia chorych, poprzez umożliwienie chorym powrotu do pełnej aktywności życiowej, ograniczenie niepełnosprawności chorych z powodu ŁZS i uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby (zmniejszenie aktywności choroby lub uzyskanie niskiej aktywności choroby).

W badaniach przedstawionych w raporcie przeprowadzono także ocenę zmian skórnych (m.in. na podstawie skali PASI oraz na podstawie wskaźnika SAPASI i NAPSI), ocenę zmiany nasilenia bólu (na podstawie skali VAS), ocenę zapalenia palców i przyczepów ścięgniętych oraz ocenę liczby obrzękniętych i tkliwych stawów. W badaniach włączonych do analizy oceniono również nasilenie zmęczenia na podstawie skali FACIT-F. Jak podkreślono w *Analizie problemu decyzyjnego* ocena zmęczenia u chorych na ŁZS jest ważnym parametrem oceny aktywności choroby. Wpływa ono w istotny sposób na samopoczucie chorego i jest związane z aktywacją cytokin zapalnych [EMA 2006, Krajewska-Włodarczyk 2012]. Co ważne w jednym z badań (tj. w badaniu *ACCLAIM*) oceniano wpływ terapii ADA na produktywność związaną z pracą zawodową na podstawie wyniku w poszczególnych domenach kwestionariusza WLQ. Kwestionariusz WLQ jest wiarygodnym narzędziem oceny produktywności, zwalidowanym m.in. u chorych na ŁZS. Kwestionariusz ten był samodzielnie wypełniany przez chorych uczestniczących w badaniu, aktualnie pracujących zawodowo. W ramach kwestionariusza oceniano wynik uzyskany w 4 domenach: ograniczenia związane z czasem wykonywania pracy, upośledzenie fizyczne, ograniczenia w funkcjach poznawczych i interakcjach międzyludzkich oraz zdolność chorych do spełniania wymagań odnośnie wydajności pracy. Jak podkreślono powyżej w wyniku łuszczycowego zapalenia stawów dochodzi do degeneracji stawów, bólu oraz upośledzenia ruchowego, co prowadzi do

---

zmniejszenia produktywności chorych, więc ocena produktywności, w opinii analityków jest istotnym klinicznie punktem końcowym w populacji chorych na ŁZS.

W przypadku populacji C w badaniach włączonych do analizy oceniano utrzymywanie się skuteczności terapii po zakończeniu terapii biologicznej. W badaniach tych analizowano m.in. dane dotyczące częstości występowania nawrotu choroby, czas do wystąpienia nawrotu choroby czy czas trwania remisji choroby. Wytyczne EMA dot. prowadzenia badań klinicznych u chorych na łuszczycę wskazują, iż istotne punkty końcowe w ocenie skuteczności terapii stanowią zarówno czas trwania remisji choroby, jak również ocena nawrotu po zakończeniu leczenia [EMA 2004]. Można spodziewać się, iż w przypadku oceny punktów końcowych w przebiegu ŁZS mogą one mieć analogiczne, istotne znaczenie dla oceny skuteczności terapii, zwłaszcza w przypadku populacji C obejmującej chorych spełniających kryteria wyłączenia z *Programu lekowego* (tj. przerwania stosowanego leczenia) z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby.

W zakresie oceny bezpieczeństwa wytyczne EMA zalecają ocenę specyficznych działań niepożądanych związanych z mechanizmem działania ocenianego leku czy przedstawienie danych dotyczących długoterminowej oceny profilu bezpieczeństwa badanego leku [EMA 2006]. W raporcie uwzględniono m.in. dane dotyczące występowania w analizowanych badaniach zdarzeń/działań niepożądanych wskazanych w *ChPL Hyrimoz®* jako „specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności” tj. dane dotyczące występowania zakażeń (w tym gruźlicy, zakażeń oportunistycznych), chorób demielinizacyjnych, nowotworów złośliwych i zaburzeń limfoproliferacyjnych czy zastoinowej niewydolności serca. Należy także zauważyć, iż w analizie przedstawiono bardzo szczegółową ocenę profilu bezpieczeństwa ADA na podstawie danych z włączonych badań eksperymentalnych (w tym z badań randomizowanych) oraz na podstawie badań obserwacyjnych (zarówno jednoramiennych jak i badań z grupą kontrolną), danych z raportu PSUR otrzymanego od Zamawiającego, a także danych z *ChPL Hyrimoz®*, komunikatów PRAC, dokumentów odnalezionych na stronie FDA, komunikatu URPLWMIpB, danych ze strony internetowej ADRReports oraz danych ze strony internetowej WHO UMC. Co ważne w raporcie uwzględniono wyniki dotyczące długookresowej oceny bezpieczeństwa ADA.

---

W zdecydowanej większości badań włączonych do raportu chorzy mogli stosować dodatkowo leczenie wspomagające (wyjątek stanowią badania *Teoli 2012* i *Behrens 2018*<sup>116</sup>). W *ChPL Hyrimoz<sup>®</sup>* nie wskazano czy u chorych na ŁZS w czasie trwania terapii ADA należy przerwać lub kontynuować stosowanie innych leków (np. ksLMPCh). Należy jednak podkreślić, iż fakt, że część chorych uczestniczących w badaniach stosowała leczenie wspomagające nie powinien być rozpatrywany jako ograniczenie analizy, gdyż zgodnie z treścią *ChPL Hyrimoz<sup>®</sup>* w czasie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz<sup>®</sup> należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi). Co więcej, w obserwacyjnym badaniu *Behrens 2016* badano wpływ zastosowania MTX w ramach terapii skojarzonej z ADA u chorych na ŁZS, a wyniki przedstawione w badaniu wskazują iż stosowanie ADA w skojarzeniu z MTX nie wpływa u chorych na ŁZS na poprawę wyników dotyczących oceny stawów i zmian skórnych, w porównaniu do ADA stosowanego w monoterapii [Behrens 2016].

Przedstawione w raporcie wyniki oceny porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa wskazują iż u chorych z populacji A adalimumab wykazuje istotnie statystycznie większą skuteczność niż ksLMPCh w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie, poprawy jakości życia chorych związanej ze stanem zdrowia, zmniejszenia aktywności choroby i częstości występowania minimalnej aktywności choroby, zmniejszenia nasilenia zmian skórnych, zmniejszenia nasilenia bólu i nasilenia zmęczenia. Niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji. **Co ważne, u chorych stosujących ADA w czasie 3 miesięcy terapii istotnie statystycznie częściej niż w grupie otrzymującej ksLMPCh wystąpiła zmiana** wyniku oceny jakości życia tj. kwestionariusza HAQ-DI, skali PCS kwestionariusza SF-36, czy kwestionariusza ASQoL, zmiana wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego i zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS, **wynosząca ≥wartość MCID**. Wyniki z otwartej fazy przedłużonej badania *Genovese 2007* wskazują na utrzymywanie się lub wzrost skuteczności terapii ADA wraz z wydłużeniem czasu jej trwania.

---

<sup>116</sup> W badaniu *Teoli 2012* wskazano, że chorzy w czasie trwania badania nie wymagali stosowania leczenia wspomagającego, natomiast w badaniu *Behrens 2018* nie podano szczegółowych informacji (w publikacji *Behrens 2016* wskazano, że chorzy uczestniczący w badaniu mogli dodatkowo stosować leczenie wspomagające, w tym MTX. Decyzja o zastosowaniu terapii wspomagającej zależała od lekarza. Nie wiadomo czy w publikacji *Behrens 2018* chorzy uczestniczący w badaniu mogli dodatkowo stosować leczenie wspomagające)

W przypadku populacji B analiza skuteczności adalimumabu względem ETA i względem INF na podstawie wyników randomizowanego badania *Atteno 2010* wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi terapiami w odniesieniu do częstości występowania terapii odpowiedzi ACR20, częstości występowania remisji klinicznej, wyniku kwestionariusza HAQ czy liczby bolesnych i obrzękniętych stawów po 12 miesiącach terapii. Również dane z badań obserwacyjnych wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ADA i ETA oraz INF dla oceny remisji choroby na podstawie wskaźnika DAS-28 oraz LUNDEX/DAS-28, oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 (porównanie ADA z ETA) i dla wyniku kwestionariusza HAQ. Na podstawie rejestru *BSBR* po 18 mies. terapii w grupie stosującej adalimumab wykazano znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR w porównaniu z chorymi stosującymi INF. Również w przypadku oceny braku odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami świadcząca na korzyść terapii ADA w porównaniu z INF. Jedynie w przypadku oceny dobrej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR na podstawie rejestru *GISEA* po 48 mies. leczenia zaobserwowano wyższy odsetek chorych w grupach kontrolnych (ETA i INF) w porównaniu z grupą badaną.

**Skuteczność terapii ADA potwierdzają także przedstawione w raporcie wyniki z badań jednoramiennych** (obserwacyjnych i eksperymentalnych). W większości ocenianych punktów końcowych u chorych stosujących ADA obserwowane zmiany wyników (tj. poprawa wyniku) względem wartości początkowych, były istotne statystycznie (według p-wartości wskazanych przez autorów badań).

**Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa wskazują, iż w rozpatrywanej populacji chorych ADA jest lekiem dobrze tolerowanym.** W zdecydowanej większości badań włączonych do analizy wśród chorych stosujących ADA nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (w rejestrze *BSRBR* odnotowano zgon ale u niższego odsetka chorych stosujących ADA (2,2%) niż w grupach przyjmujących ETA (4,5%) oraz INF (4,7%)). Ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym zakażenia i zarażenia pasożytnicze, wystąpiły ogółem u niewielkiego odsetka chorych, a odnotowane w badaniach zdarzenia niepożądane miały głównie łagodny stopień nasilenia. W zdecydowanej większości rozpatrywanych badań u chorych stosujących ADA nie zgłoszono żadnego przypadku gruźlicy, nowotworu złośliwego (w tym chłoniaka), choroby demielinizacyjnej i zastoinowej niewydolności serca. Wyniki z otwartej, przedłużonej fazy

---

randomizowanego badania Genovese 2007 wskazują iż wraz z wydłużeniem czasu stosowania ADA ogółem jego profil bezpieczeństwa nie ulega pogorszeniu.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego dla populacji B odnaleziono 3 badania umożliwiające porównawczą ocenę skuteczności ADA względem ETA i INF (randomizowane, otwarte badanie *Atteno 2010* oraz 2 badania obserwacyjne (tj. rejestr *BSRBR* i rejestr *GISEA*). We wskazanych badaniach ocenę przeprowadzono względem 2 komparatorów wskazanych w analizie dla ADA w populacji B tj. etanerceptu i infliksymabu. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ADA względem pozostałych wskazanych w analizie dla tej populacji docelowej komparatorów tj. golimumabu, certolizumabu pegol i sekukinumabu. **Należy jednak zauważyć, iż w ramach niniejszej analizy spełniono minimalne wymagania opisane w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* tj. wykonano porównanie z co najmniej 1 refundowanym i stosowanym obecnie w praktyce klinicznej komparatorem [Rozporządzenie MZ].** Co więcej, jak wskazano w *Analizie Weryfikacyjnej dla leku Taltz®* [AOTMiT 2019b] **etanercept jest jednym z najczęściej stosowanych leków w praktyce klinicznej w analizowanej populacji chorych<sup>117</sup>** [Analiza problemu decyzyjnego]. **Dlatego też brak porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem pozostałych wskazanych komparatorów w populacji B nie powinien być rozpatrywany jako ograniczenie niniejszej analizy.**

Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem pozostałych komparatorów wymagałaby wykonania porównań pośrednich przez wspólną referencję lub zestawień wyników z badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Wiązałoby się to z niską jakością uzyskanych danych, w szczególności mając na uwadze, że porównania pośrednie cechują się nieporównywalnie niższą wiarygodnością w względem bezpośredniego porównania na podstawie badania randomizowanego. W związku z powyższym odstąpiono w ramach niniejszej analizy od wyszukiwania badań klinicznych dla pozostałych wskazanych komparatorów.

Należy zauważyć, iż w ramach analizy uzupełniającej, w raporcie zaprezentowano wyniki dla porównania ADA względem innych LMPCh (w tym opcji wskazanych jako komparatory dla

---

<sup>117</sup> najczęściej stosowanym lekiem jest adalimumab



---

ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu pegol i sekukinumabu) u chorych z aktywną postacią ŁZS, przedstawione w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową – publikacja *Lu 2019*. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, iż ADA jest 4. najskuteczniejszą opcją terapeutyczną. Jak wskazują autorzy publikacji ADA wykazuje porównywalną skuteczność w zakresie częstości występowania odpowiedzi ACR20 względem INF, ETA i golimumabu oraz jest lekiem skuteczniejszym m.in. od sekukinumabu i certolizumabu pegol. Z kolei, odnośnie oceny PASI75 ADA jest lekiem skuteczniejszym m.in. od golimumabu, sekukinumabu i etanerceptu oraz mniej skutecznym niż infliksymab. Należy jednak zauważyć, iż w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ACR20 oraz PASI75 różnice między ADA i lekami wskazanymi jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptem, infliksymabem, golimumabem, i sekukinumabem nie były istotne statystycznie.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że w raporcie opisano wnioski autorów z włączonych do analizy przeglądów systematycznych, w tym z przeglądu *Ungprasert 2016*, którego celem była ocena skuteczności leków biologicznych u chorych na ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie pomimo stosowania NLPZ lub ksLMPCh lub którzy nie tolerują ww. terapii. W przeglądzie tym wykazano, iż stosowanie starszych inhibitorów TNF (etanerceptu, infliksymabu, adalimumabu i golimumabu) oraz sekukinumabu w dawce 150 mg i 300 mg skutkuje istotnie statystycznie większą szansą na osiągnięcie odpowiedzi ACR20 w porównaniu do apremilastu, ustekinumabu i certolizumabu.

W przypadku populacji A w badaniach *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* chorzy w ramach leczenia wspomagającego mogli otrzymywać różne ksLMPCh (najczęściej MTX, sulfasalazynę, leflunomid). Brak szczegółowych danych w badaniach nt. zastosowania przez chorych innych ksLMPCh uniemożliwia weryfikację czy w ramach analizy przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem wszystkich leków wskazanych jako komparatory dla ADA w tej populacji chorych. Nie powinno to być jednak rozpatrywane jako ograniczenie niniejszej analizy. Należy bowiem zauważyć, iż leki stosowane w ramach terapii wspomagającej przez chorych uczestniczących w badaniach *OPAL Broaden* i *Genovese 2007* tj. MTX, sulfasalazyna, leflunomid to najczęściej wskazywane przez wytyczne kliniczne i stosowane w praktyce klinicznej ksLMPCh w analizowanej populacji chorych [Analiza problemu decyzyjnego].

---

Jak wskazano wcześniej, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab) będzie mógł być stosowany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, bez względu na czas utrzymywania się adekwatnej odpowiedzi na terapię adalimumabem (tj. utrzymującej się niskiej aktywności choroby) – terapia adalimumabem nie będzie ograniczona czasowo tak jak ma to miejsce obecnie w ramach *Programu* lekowego. W wyniku I etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono w głównych bazach medycznych badań klinicznych, dotyczących porównania zastosowania adalimumabu u chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* i u których uzyskano adekwatną odpowiedź na terapię adalimumabem (tj. utrzymującą się niską aktywność choroby) i była ona kontynuowana długookresowo względem przerwania skutecznej terapii ADA. Odnaleziono natomiast badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA dla populacji A i B na podstawie których możliwe będzie wnioskowanie o długookresowej (maks. 48 mies.) skuteczności i bezpieczeństwa ADA.

W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie III etapu wyszukiwania umożliwiającego zidentyfikowanie badań, w których skuteczna terapia lekami biologicznymi jest przerywana. W III etapie przeglądu poszukiwano badań pierwotnych umożliwiających ocenę czasu utrzymywania skuteczności terapii po zakończeniu terapii biologicznej (poszukiwano badań dla chorych skutecznie leczonych uprzednio inhibitorami TNF<sup>118</sup>, tj. adalimumabem, ale także innymi inhibitorami TNF niż adalimumab bądź badań dla chorych skutecznie leczonych uprzednio sekukinumabem, jeśli odnalezienie danych dla ADA nie będzie możliwe). W ramach aktualnej praktyki klinicznej u chorych z analizowanej populacji docelowej konieczne jest bowiem (zgodnie z zapisami *Programu lekowego*) przerwanie skutecznego leczenia biologicznego. Chorzy ci mogą stosować jedynie najlepsze leczenie wspomagające tj. ksLMPCh.

Należy zauważyć, iż **wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA (w tym dane długoterminowe) zaprezentowane dla populacji A i B wskazują na wzrost lub utrzymywanie się skuteczności terapii ADA oraz brak pogorszenia profilu**

---

<sup>118</sup> czynnik martwicy nowotworów

**bezpieczeństwa ADA wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii.** Jak wskazano w rejestrze *BSRBR* po 18 miesiącach terapii ADA dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR wystąpiła w populacji ogólnej u 48,1% chorych, w tym u 57,8% chorych utrzymujących początkową terapię. Według danych przedstawionych w rejestrze *GISEA*, po 48 miesiącach terapii ADA dobra odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR wystąpiła u 61,2% chorych. Remisję choroby na podstawie wskaźnika DAS-28 po 18 i 24 miesiącach terapii ADA wykazano w rejestrze *BSRBR* i *GISEA* u odpowiednio 41,5% i 51% chorych. Co więcej, wyniki przedstawione na podstawie publikacji *Behrens 2018* wskazują, iż u chorych stosujących ADA którzy uzyskali MDA w 6. mies. badania i kontynuowali leczenie ADA, po 24 miesiącach terapii MDA odnotowano aż u 75,9% chorych (dla porównania MDA w 6. miesiącu badania uzyskało 35,5% chorych).

**W przypadku przerwania skutecznej terapii biologicznej, zgromadzone w ramach analizy dla populacji C dowody naukowe wskazują na stosunkowo wysoki odsetek nawrotów objawów ŁZS u chorych, którzy uzyskali remisję choroby i w związku z tym zaprzestali leczenia LMPCh.** W badaniu *Araujo 2013* wskazano, że ponad dwie trzecie chorych musiało wznowić stosowanie oryginalnego leku w czasie pierwszych 6 miesięcy od zakończenia leczenia a u jednego z chorych nawrót nastąpił zaledwie 30 dni po 6-miesięcznej wizycie kontrolnej, co sugeruje, że nawrót ŁZS może wystąpić nawet po 6 miesiącach remisji. Z kolei w publikacji *Harrold 2018* wskazano, że połowa chorych doświadczyła nawrotu choroby (ang. *rebound*) w czasie 8 miesięcy. Dane te wskazują zatem, iż utrzymanie długotrwałej remisji choroby bez zastosowania skutecznej farmakoterapii nie było możliwe.

W badaniu *Chimenti 2003* wykazano, że niezależnie od czasu uprzedniej terapii ETA (poniżej vs powyżej 72 tyg.) czas do wystąpienia nawrotu był zbliżony, co może świadczyć o tym, że utrzymanie remisji klinicznej można przypisać przede wszystkim aktywności i cechom choroby a nie jest on zależny od czasu trwania leczenia. Autorzy publikacji *Harrold 2018* wskazali, że wyniki uzyskane na podstawie danych z rejestru *CORRONA* nie mogą być traktowane jako ostateczne, ale jednocześnie z dużym prawdopodobieństwem realne ryzyko wystąpienia nawrotu (ang. *rebound*) po przerwaniu terapii inhibitorami TNF jest znaczne, a kontynuowanie leczenia u chorych z niską aktywnością choroby może mieć kluczowe znaczenie w utrzymaniu długotrwałej remisji choroby.

Chorzy, u których konieczne jest zaprzestanie podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami *Programu lekowego są obecnie leczeni w*

---

**Polsce nieoptymalnie** (mogą oni otrzymać jedynie najlepsze leczenie wspomagające), a lek biologiczny mogą otrzymać dopiero po wystąpieniu nawrotu aktywnej choroby). **Przerywanie skutecznego leczenia wiąże się z nawrotem choroby i większym ryzykiem utraty skuteczności leczenia.** Przedstawione w raporcie dane mogą zatem wskazywać na zasadność prowadzenia terapii adalimumabem bez sztucznych ograniczeń czasowych tj. nawet u chorych u których uzyskano adekwatną odpowiedź na terapię adalimumabem (tj. utrzymująca się niską aktywność choroby).

Podsumowując, produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab) finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*, w leczeniu w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, **może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu osób dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.**

Przedstawione w raporcie wyniki badań klinicznych jednoznacznie wskazują iż adalimumab istotnie wpływa na zmniejszenie aktywności ŁZS, poprawę jakości życia chorych, zmniejszenie niepełnosprawności, nasilenia bólu i zmęczenia czy zwiększenie produktywności chorych na ŁZS. Wyniki przedstawione w raporcie dla populacji C dają podstawy do wnioskowania, że nie jest możliwe utrzymanie długotrwałej odpowiedzi na leczenie biologiczne po jego przerwaniu. Nawrót choroby stwierdzano we włączonych badaniach w czasie średnio od ok. 11 tygodni do 52 tygodni po zakończeniu leczenia LMPCh (w tym leczenia inhibitorami TNF). Po zakończeniu terapii u chorych wzrastała aktywność choroby oraz istotnie pogarszały się objawy skórne. Powyższe wyniki wskazują na silną potrzebę kontynuowania skutecznego leczenia u chorych, którzy w ramach terapii zastosowanej w *Programie Lekowym* osiągnęli adekwatną odpowiedź na leczenie i w związku z tym kwalifikują się do wykluczenia z *Programu*. **Pozbawienie tych chorych terapii jednoznacznie prowadzi do wystąpienia nawrotu choroby, co jest równoznaczne zarówno z wystąpieniem łuszczycowych zmian skórnych, jak również postępowaniem zmian łuszczycowych w obrębie stawów oraz wiąże się ze znaczącym pogorszeniem stanu zdrowia chorych i w konsekwencji może doprowadzić do niepełnosprawności.**

---

---

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, uznano iż **zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem produktu leczniczego Hyrimoz®** ze środków publicznych w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.*

---

## 12. Załączniki

### 12.1. Wykresy forest-plot dla metaanaliz

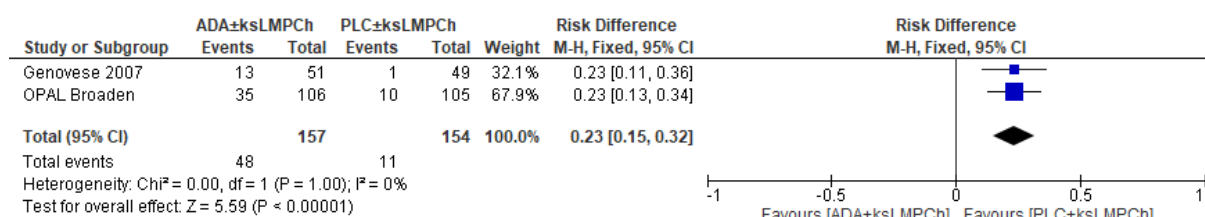
Rysunek 6.

Częstość występowania odpowiedzi ACR20 (parametr RD)



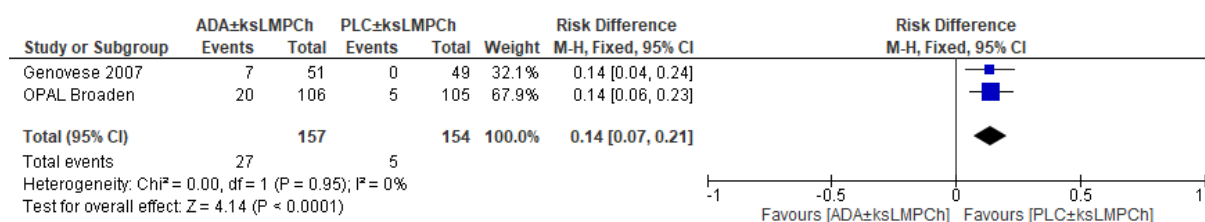
Rysunek 7.

Częstość występowania odpowiedzi ACR50 (parametr RD)



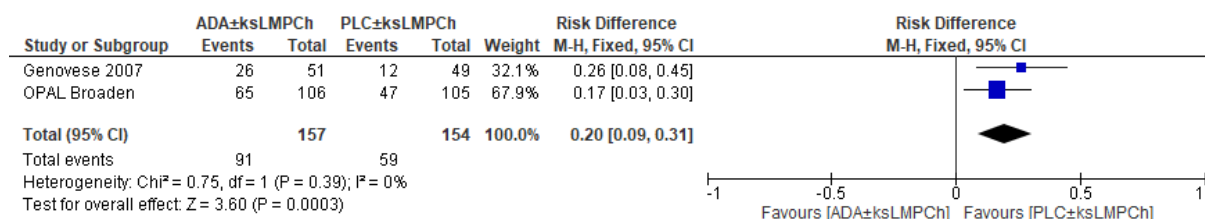
Rysunek 8.

Częstość występowania odpowiedzi ACR70 (parametr RD)



Rysunek 9.

Częstość występowania odpowiedzi wg kryteriów PsARC (parametr RD)

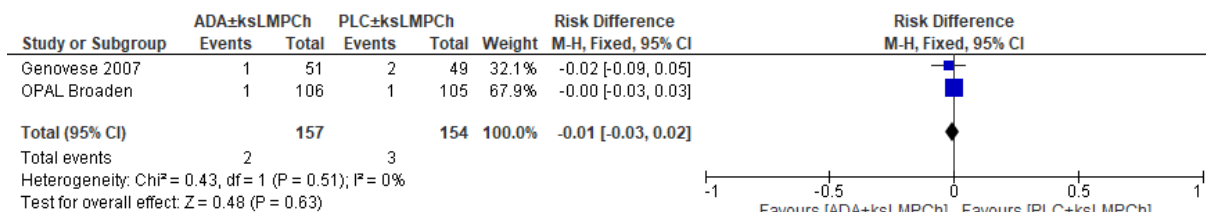


Rysunek 10.

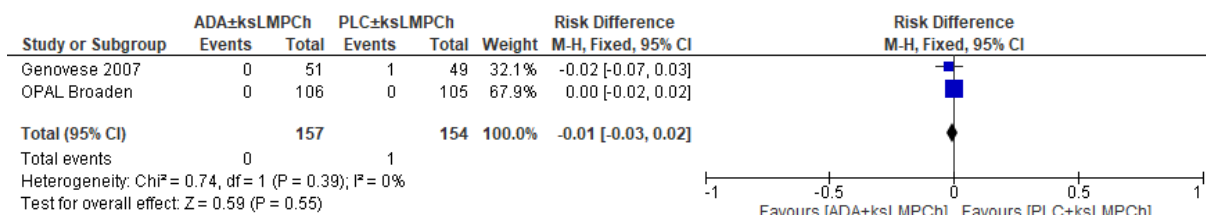
Częstość występowania zgonu (parametr RD)



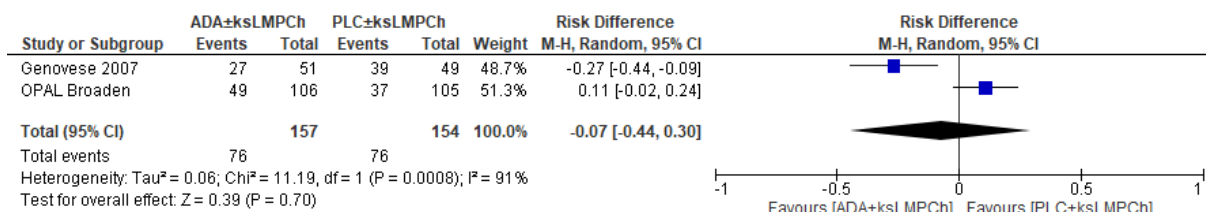
**Rysunek 11.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (parametr RD)**



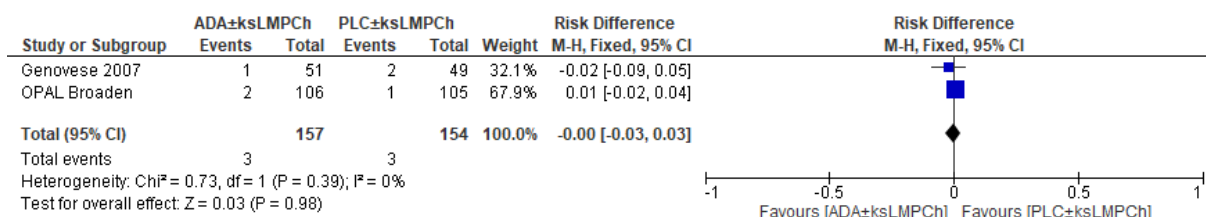
**Rysunek 12.**  
**Częstość występowania ciężkich zakażeń (parametr RD)**



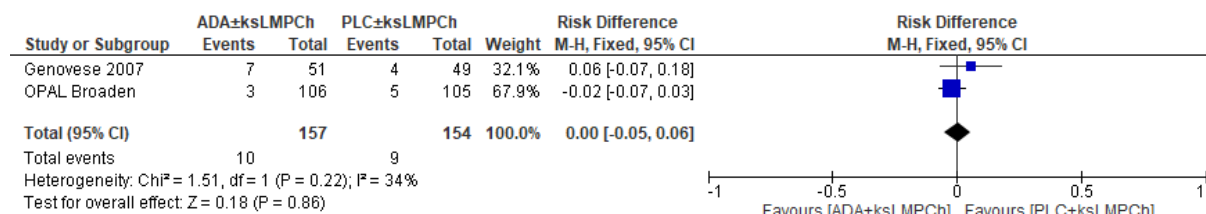
**Rysunek 13.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (parametr RD)**



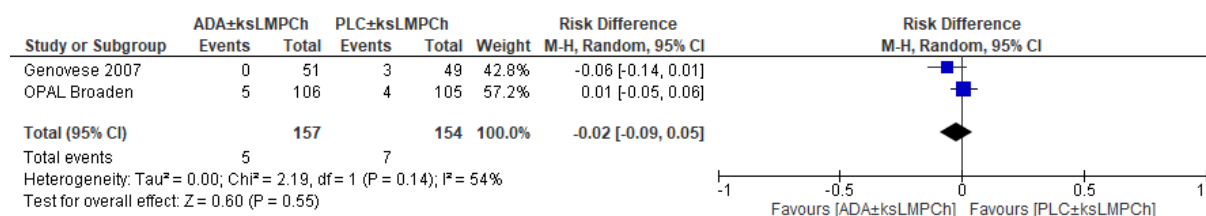
**Rysunek 14.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu (parametr RD)**



**Rysunek 15.**  
**Częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych (parametr RD)**



**Rysunek 16.**  
**Częstość występowania bólu głowy (parametr RD)**





## 12.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 133

Zakończone (nieopublikowane) i trwające badania kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health / EU Clinical Trials Register</i>							
<i>A Randomized, Double-blind, Active Control, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy at Week 52 of Secukinumab Monotherapy Compared With Adalimumab Monotherapy in Patients With Active Psoriatic Arthritis (EXCEED 1)</i>	NIH: NCT02745080 EUCTR: 2015-004477-32	Badanie trwające, nierekrutujące chorych	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, fazy III, randomizowane, zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Porównanie bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania sekukinumabu względem adalimumabu w monoterapii u chorych z aktywną postacią ŁZS, niestosujących uprzednio leków biologicznych, nietolerujących lub nieodpowiadających na ksLMPCh.	3 kwietnia 2017 r.	5 września 2019 r.
<i>Canadian Humira Post Marketing Observational Epidemiological Study Assessing Effectiveness in Psoriatic Arthritis (Complete-PsA)</i>	NIH: NCT01559038	Badanie trwające, nierekrutujące chorych	AbbVie (wcześniejszy sponsor Abbott)	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena skuteczności praktycznej adalimumabu w leczeniu ŁZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, z objawami stawowymi oraz dermatologicznymi, z nieodpowiednią odpowiedzią lub nietolerancją na ksLMPCh.	16 luty 2012 r.	30 listopada 2019 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, active reference (adalimumab) study evaluating the efficacy and safety of bimekizumab in the treatment of subjects with active psoriatic arthritis</i>	NIH: NCT03895203  EUCTR: 2017-002322-20	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych	UCB Biopharma SPRL	Eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione z grupą kontrolną, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Ocena skuteczności klinicznej bimekizumabu podawanego podskórnie względem placebo w leczeniu chorych z aktywnym ŁZS, z aktywnym komparatorem adalimumabem (produkt leczniczy Humira®).	3 kwietnia 2019 r.	Lipiec 2012 r.
<i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) – SELECT – PsA 1</i>	NIH: NCT03104400  EUCTR: 2016-004130-24	Badanie trwające, nierekrutujące chorych	AbbVie	Eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione z grupą kontrolną, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Porównanie skuteczności upadacytynibu w dawce 15 mg i 30 mg /dobę względem placebo oraz adalimumabu (produkt leczniczy Humira®) w leczeniu objawów ŁZS u chorych z ŁZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, z nieodpowiednią odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej 1 ksLMPCh.	27 kwietnia 2017 r.	Wrzesień 2019 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 30.07.2019 r.

## 12.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

### 12.3.1. I etap przeglądu

Tabela 134.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	(Arthritis OR Arthritic OR Arthropathica OR Arthropathy OR Arthropathies OR Arthropathic)	249104	23998	257771
#2	(Psoriasis OR Psoriatic OR Psoriatica)	50999	8037	67820
#3	#1 AND #2	13114	2123	21338
#4	(hyrimoz OR halimatoz OR adalimumab OR D2E7 OR Humira OR trudexa OR Amjevita OR Cyltezo OR "abp 501" OR abp501 OR amgevita OR hefiya OR imraldi OR solymbic OR abtd2e7 OR adaly OR "avt 02" OR avt02 OR "bat 1406" OR bat1406 OR "bax 2923" OR "bax 923" OR bax2923 OR bax923 OR "bi 695501" OR bi695501 OR "chs 1420" OR chs1420 OR "ct p17" OR ctp17 OR "da 3113" OR da3113 OR "dmb 3113" OR dmb3113 OR exemptia OR "fkb 327" OR fkb327 OR fyzoclad OR "gp 2017" OR gp2017 OR "hlx 03" OR hlx03 OR hulio OR "ibi 303" OR ibi303 OR idacio OR kromeja OR "lu 200134" OR lu200134 OR "m 923" OR m923 OR mabura OR "msb 11022" OR msb11022 OR "ons 3010" OR ons3010 OR "pf 06410293" OR "pf 6410293" OR pf06410293 OR pf6410293 OR raheara OR "sb 5" OR sb5 OR "zrc 3197" OR zrc3197)	7904	2937	19112 <sup>^^</sup>
#5	#3 AND #4	985	359 <sup>^</sup>	2454
#6	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	14527110	n/d	15390574 <sup>^^^</sup>
#7	#5 AND #6	717	n/d	1964
#8	[embase]/lim	n/d	n/d	634

<sup>^</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (330), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews 21, Cochrane Protocols 7, Cochrane answers 1)

<sup>^^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^^dodatkowo zastosowano deskryptor pt  
Data wyszukiwania: 16.07.2019 r.

### 12.3.2. III etap przeglądu

**Tabela 135.**  
**Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap przeglądu**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	(etanercept OR embrel OR Enbrel OR Erelzi OR Benepali OR "TNR-001" OR "TNR 001" OR TNR001)	8187	2158^^	16767
#2	(D2E7 OR Humira OR adalimumab OR Trudexa OR LU200134 OR Amgevita OR Hyrimoz OR Imraldi)	7703	2841^^	19261
#3	(infliximab OR "Mab cA2" OR "monoclonal antibody cA2" OR Remicade OR Remsima OR Flixabi OR Zessly OR Inflectra)	14019	2510^^	28266
#4	(secukinumab OR "ain 457" OR ain457 OR "ain-457" OR Cosentyx OR "UNII-DLG4EML025")	812	709^^	2083
#5	(golimumab OR "cnto 148" OR "cnto148" OR simponi OR "simponi aria")	1101	670^^	3900
#6	(certolizumab OR Cimzia OR CDP870 OR CDP870s OR "CDP 870" OR "870, CDP" OR "870s, CDP" OR "CDP 870s" OR pha738144 OR "pha 738144" OR "pha-738144")	1185	622^^	3958
#7	("tumor necrosis factor inhibitor" OR "tumor necrosis factor inhibitors" OR TNFi OR TNFis OR "TNF inhibitor" OR "TNF inhibitors" OR "tumour necrosis factor inhibitor" OR "tumour necrosis factor inhibitors" OR anti-TNF OR "anti-tumor necrosis factor" OR "anti-tumour necrosis factor" OR "TNF alfa inhibitor" OR "TNF alfa inhibitors" OR "TNF alpha inhibitor" OR "TNF alpha inhibitors" OR "tumour necrosis alfa factor inhibitor" OR "tumour necrosis factor alfa inhibitors" OR "tumor necrosis alfa factor inhibitor" OR "tumor necrosis factor alfa inhibitors" OR "tumour necrosis alpha factor inhibitor" OR "tumour necrosis factor alpha inhibitors" OR "tumor necrosis alpha factor inhibitor" OR "tumor necrosis factor alpha inhibitors")	35747	3157	33497
#8	("biological disease-modifying antirheumatic drug" OR "biological disease-modifying antirheumatic drugs" OR bDMARDs OR "biological DMARDs" OR "biological DMARD" OR bDMARD OR "biological disease modifying antirheumatic agent" OR "biological disease modifying antirheumatic agents")	1748	287	2579
#9	(remission OR "disease activity" OR "low disease activity" OR LDA OR regression)	914477	92641	1211506

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#10	(relapse OR rebound OR "retreatment upon relapse" OR recurrence OR recurrences OR recrudescence OR recrudescences OR relapse OR relapses)	578426	68692	655003
#11	(Arthritis OR Arthritic OR Arthropathica OR Arthropathy OR Arthropathies OR Arthropathic)	467777	24084	260581
#12	(Psoriasis OR Psoriatic OR Psoriatica)	51202	8090	68782
#13	(discontinuation OR withdrawal OR "withholding treatment" OR stop OR cessation OR suspension OR interruption OR stoppage OR halt OR break OR pause OR termination OR discontinuations OR withdrawals OR "withholding treatments" OR cessations OR suspensions OR interruptions OR stoppages OR halts OR breaks OR pauses OR terminations OR stopping OR stopped)	625247	101926	789534
#14	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)	52275	8889	67304
#15	#9 OR #10	1427466	149599	1776690
#16	#11 AND #12	13649	2136	21849
#17	#14 AND #15 AND #16 AND #13	124	114 <sup>^</sup>	452
#18	[embase]/lim	n/d	n/d	113

<sup>^</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (77), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews 25, Cochrane Protocols 11, Cochrane answers 1)

<sup>^^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 14.08.2019 r.

## 12.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 136.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – II etap przeglądu

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	adalimumab	793
	Hyrimoz	22
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	(adalimumab OR Hyrimoz)	1
<b>WHO UMC</b> (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	(adalimumab OR Hyrimoz)	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	adalimumab	183
	Hyrimoz	12
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	(adalimumab OR Hyrimoz) AND (psoriatic arthritis)	60
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(adalimumab OR Hyrimoz) AND (psoriatic arthritis)	41
<b>URPLWMPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	adalimumab	1
	Hyrimoz	0

\*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 30.07.2019 r.

## 12.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 137.  
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Lu 2019	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	PubMed Embase Cochrane Library Web of Science (wszystkie bazy przeszukano od czasu ich założenia do 01.10.2018 r.)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LMPCh w leczeniu indukcyjnym chorych na aktywne ŁZS na podstawie metaanalizy sieciowej.	<p>Do metaanalizy sieciowej włączono 29 badań RCT (w tym m.in. badania dla ADA: <i>Genovese 2007</i> i <i>OPAL Broaden</i>).</p> <p>Wykazano, iż najskuteczniejszą opcją terapeutyczną pod względem skuteczności leczenia w zakresie odpowiedzi ACR20 i wyniku PASI75 u chorych z aktywnym ŁZS niestosujących uprzednio terapii biologicznej jest INF. W odniesieniu do odpowiedzi ACR20 wykazano, iż ADA jest 4. najskuteczniejszą opcją terapeutyczną (na pierwszym miejscu wskazano INF, zaś na drugim i trzecim miejscu odpowiednio golimumab i etanercept). W odniesieniu do wyniku PASI75 wykazano, iż ADA jest 4. najskuteczniejszą opcją terapeutyczną (wyższą skuteczność wskazano dla INF oraz dwóch dawek iksekizumabu).</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazują, iż ADA jest najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną. Dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych we wszystkich przypadkach różnice między ADA i lekami wskazanymi jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. certolizumabem pegol, infliksymabem, golimumabem, i sekukinumabem były istotne statystycznie, na korzyść badanej interwencji. Natomiast dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych we</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				wszystkich przypadkach różnice między ADA i lekami wskazanymi jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptem, infliksymabem, golimumabem, certolizumabem pegol i sekukinumabem nie były istotne statystycznie.
<i>Mourad 2019</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Medline (PubMed) Embase (Ovid) Cochrane Library Scopus Web of Science (ostatnie przeszukanie baz wykonano 12.02.2018 r.) Dodatkowo przeprowadzono ręczne wyszukiwanie odpowiednich publikacji wśród referencji badań włączonych do analizy.	Ocena skuteczności: inhibitorów TNF, IL-12/23 i IL-17 w leczeniu zapalenia palców i zapalenia przyczepów ścięgniastych u chorych na ŁZS, na podstawie wyników metaanalizy badań randomizowanych.	Do analizy włączono 18 badań RCT (w tym m.in. badania dla ADA: <i>Genovese 2007</i> ).  Wyniki metaanalizy wskazują na porównywalną skuteczność w leczeniu zapalenia palców i zapalenia przyczepów ścięgniastych zarówno dla inhibitorów TNF (infliksymabu, golimumabu, adalimumabu) jak i najnowszych produktów leczniczych (ustekinumabu, sekukinumabu i iksekizumabu).  Wyniki porównania konkretnych leków biologicznych wskazują, iż sekukinumab wykazał najwyższą skuteczność w odniesieniu do złagodzenia zapalenia palców i przyczepów ścięgniastych oraz uzyskanych wyników dla ACR20 i HAQ-DI. W odniesieniu do wskaźnika HAQ-DI, wyniki metaanalizy wskazują na brak różnic w skuteczności stosowania adalimumabu i sekukinumabu.
<i>Pham 2019</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: wysoka jakość	Medline (Ovid) (od 1946 r. do 3. tygodnia lutego 2017 r.) Medline (In-Process and Other Non-Indexed Citations Ovid) (do 28.02.2017 r.) Embase (Ovid) (od 1974 r. do 28.02.2017 r.) Cochrane CENTRAL	Ocena czasu do wystąpienia efektów leczenia ŁZS podczas stosowania różnych produktów leczniczych.	Do analizy włączono 31 publikacji dotyczących 26 badań (w tym m.in. badania dla ADA: <i>Genovese 2007</i> i <i>OPAL Broaden</i> ).  Ocena czasu do wystąpienia odpowiedzi PASI75 wskazuje, iż iksekizumab charakteryzuje szybszy początek działania niż adalimumab. Infliksymab w skojarzeniu z metotreksatem ma szybsze działanie niż sam metotreksat. Wyniki dot. odpowiedzi ACR20 wskazują, iż czas do wystąpienia odpowiedzi wynoszący <2 tygodnie jest charakterystyczny dla infliksymabu, iksekizumabu, tofacytynibu, wynoszący ≤4 tygodnie dla adalimumabu, sekukinumabu, tofacytynibu, a wynoszący



Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>ICTRP<sup>119</sup> (25.04.2018 r.)  Dodatkowo przeprowadzono przegląd referencji w odnalezionych publikacjach.  Poproszono także o brakujące dane od 23 autorów publikacji (odsetek odpowiedzi wynosił 52%).  Czterech autorów (17%) dostarczyło dane.  Przeszukiwanie baz odbyło się 01.03.2017 r. (z automatycznymi powiadomieniami do 26.04.2018 r.).</p>		<p>≥4 dla apremilastu i ustekinumabu. W przypadku czasu do wystąpienia odpowiedzi ACR50 wszystkie oszacowane zbiorcze wyniki wskazują, iż wynosi on &gt;4 tygodnie. W przypadku czasu do wystąpienia odpowiedzi PASI75 zakres wynosi od 2,24 tyg. dla iksekizumabu do 6,03 tyg. dla adalimumabu.</p> <p>Ogółem porównanie skuteczności produktów leczniczych wskazuje, iż szybsze wystąpienie odpowiedzi ACR20 obserwuje się podczas terapii certolizumabem pegol, infliksymabem, infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem, iksekizumabem oraz tofacytynibem w porównaniu do leczenia apremilastem, metotreksatem oraz ustekinumabem, jednak nie w przypadku odpowiedzi ACR50. Niemożliwe jest wyciągnięcie ogólnych wniosków wskazujących na lek o najszybszym działaniu terapeutycznym, ze względu na ograniczone dowody oraz różnice w jakości analizowanych badań.</p>
Desai 2016	<p>Cook: 5/5  Klasyfikacja AOTMIT: IA  Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>PubMed  The Cochrane Library  International Pharmaceutical Abstracts  CINAHL  Embase  Centre for Reviews and Dissemination Database  Przeszukiwano dane od 1980 r. do lipca 2015 r.</p>	<p>Ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas stosowania 13 leków immunomodulujących wskazanych w leczeniu chorób autoimmunologicznych takich jak: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, nieswoiste zapalenie jelit, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycy plackowata, łuszczycowe zapalenie</p>	<p>W analizie uwzględniono 10 badań RCT oraz 51 badań obserwacyjnych, w tym m.in. badanie dot. ADA przeprowadzone u chorych na ŁZS: <i>Atteno 2010</i>.</p> <p>W publikacji wskazano wnioski dotyczące bezpieczeństwa stosowania analizowanych produktów leczniczych w różnych populacjach chorych na choroby autoimmunologiczne. Wśród chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, ŁZS i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa ryzyko przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było większe w przypadku przyjmowania infliksymabu niż w przypadku stosowania adalimumabu lub etanerceptu.</p>

<sup>119</sup> Międzynarodowa Platforma Rejestru Badań Klinicznych

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
			stawów lub reumatoidalne zapalenie stawów.	Wyniki porównań bezpośrednich przeprowadzone w populacji chorych innej niż z reumatoidalnym zapaleniem stawów były niewystarczające do wyciągnięcia wniosków odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania omawianych terapii.
Ungprasert 2016	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Medline Cochrane Central Embase Dokonano także ręcznego przeszukania referencji wybranych publikacji. Przeszukiwania dokonano do listopada 2014 r.	Ocena skuteczności leków biologicznych u chorych na ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie pomimo stosowania NLPZ lub ksLMPCh lub którzy nie tolerują ww. terapii.	Do analizy włączono 12 badań RCT (w tym m.in. badanie dla ADA: <i>Genovese 2007</i> ). Wykazano, iż stosowanie starszych inhibitorów TNF (etanerceptu, infliksymabu, adalimumabu i golimumabu) oraz sekukinumabu w dawce 150 mg i 300 mg skutkuje istotnie statystycznie większą szansą na osiągnięcie odpowiedzi ACR20 w porównaniu do apremilastu, ustekinumabu i certolizumabu. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań porównujących bezpośrednio dane terapie w celu potwierdzenia powyższych wniosków.
Lemos 2014	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: niska jakość	Embase Medline (PubMed) Cochrane CENTRAL LILACS Przeszukiwania baz dokonano do 11.08.2013 r. Dodatkowo przeszukano abstrakty konferencyjne, bazy danych zawierające tzw. szarą literaturę, referencje z włączonych do analizy publikacji, a także bazy ClinicalTrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy inhibitorów TNF – adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu stosowanych w leczeniu dorosłych chorych na ŁZS.	W analizie uwzględniono 9 RCT oraz 6 badań obserwacyjnych (w tym m.in. badania dla ADA: <i>Genovese 2007, Atteno 2010, Saad 2010 i Saad 2010a</i> ). W publikacji wskazano, iż terapia adalimumabem, etanerceptem i golimumabem sprzyja wystąpieniu odpowiedzi ACR20 i ACR50 w czasie 12/24 mies. leczenia. Na podstawie uwzględnionych w przeglądzie badań stwierdzono także, iż u chorych stosujących adalimumab obserwowano poprawę wyników dotyczących zapalenia palców i zapalenia przyczepów ścięgniętych. W porównaniu z etanerceptem, stosowanie adalimumabu oraz infliksymabu przyczynia się do uzyskania istotnie statystycznie lepszych wyników w zakresie objawów łuszczycy. Terapia adalimumabem sprzyja także poprawie jakości życia chorych.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Oдноśnie profilu bezpieczeństwa, w przypadku etanerceptu i infliksymabu zaobserwowano gorsze wyniki dot. oceny reakcji w miejscu podania, jednakże ogólnie wykazano, iż inhibitory TNF miały porównywalny profil bezpieczeństwa jak grupy kontrolne/placebo.</p> <p>Wyniki przeglądu systematycznego potwierdzają korzyści ze stosowania adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w leczeniu ŁZS w odniesieniu do oceny punktów końcowych związanych z układem mięśniowo-szkieletowym i stanem skóry, a także funkcjonowaniem i jakością życia chorych.</p> <p>Autorzy przeglądu wskazują, iż przy porównywalnej skuteczności wybranych inhibitorów TNF, podczas wyboru leków należy wziąć pod uwagę także czynniki, takie jak koszty i wygoda stosowania, ponieważ leki te mają różne schematy dawkowania oraz różne drogi podania.</p>

## 12.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 138.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: Tak**, Nie, Nie dotyczy					
		<i>Lu 2019</i>	<i>Mourad 2019</i>	<i>Pham 2019</i>	<i>Desai 2016</i>	<i>Ungprasert 2016</i>	<i>Lemos 2014</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: Tak**, Nie, Nie dotyczy					
		Lu 2019	Mourad 2019	Pham 2019	Desai 2016	Ungprasert 2016	Lemos 2014
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: Tak**, Nie, Nie dotyczy					
		<i>Lu 2019</i>	<i>Mourad 2019</i>	<i>Pham 2019</i>	<i>Desai 2016</i>	<i>Ungprasert 2016</i>	<i>Lemos 2014</i>
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Wysoka	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

\*\*odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

## 12.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 12.7.1. Badania randomizowane

#### 12.7.1.1. OPAL Broaden

OPAL Broaden (publikacje Maese 2017, Strand 2019 i Helliwell 2018)
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</b></p> <p><b>Ze względu na kryteria dot. interwencji i komparatora, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla grupy stosującej ADA+ksLMPCh i wyniki przedstawione łącznie obu grup PLC+ksLMPCh, uzyskane do 3. miesiąca badania (po 3. mies. u chorych z grup PLC+ksLMPCh zamieniano leczenie na TOF+ksLMPCh). Z publikacji Helliwell 2018 uwzględniono jedynie dane dla chorych z badania OPAL Broaden</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, przeprowadzono randomizację w stosunku 2:2:2:1:1 do jednej z 5 grup: TOF 5 mg +ksLMPCh, TOF 10 mg +ksLMPCh, ADA+ksLMPCh, PLC→TOF 5 mg (+ksLMPCh), PLC→TOF 10 mg (+ksLMPCh; w analizie przedstawiono dane dla obu grup PLC+ksLMPCh łącznie). Losowy przydział do grup został przeprowadzony za pomocą zautomatyzowanego internetowego systemu randomizacji;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójnie;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> w badaniu zastosowano zaślepienie względem chorych, badaczy oraz sponsorów. Wszystkie dokonane w badaniu oceny reumatologiczne i dermatologiczne zostały przeprowadzone przez wykwalifikowane, przeszkolone osoby oceniające, które pozostawały zaślepienie względem danych dotyczących bezpieczeństwa chorych, wcześniej uzyskanych danych dotyczących skuteczności i przypisanego podczas randomizacji leczenia. Placebo stosowane w badaniu było dostarczane w postaci tabletek doustnych i ampułko-strzykawek, które wyglądały identycznie jak stosowane tabletki TOF i ampułko-strzykawki ADA. W celu utrzymania zaślepienia wszyscy chorzy otrzymywali zarówno tabletki, jak i wstrzyknięcia. Zaślepienie utrzymywano przez cały czas trwania badania;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> spośród 422 chorych, którzy poddani zostali randomizacji, do 12. miesiąca badania utracono łącznie 49 (11,6%) chorych, w tym<sup>120</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 11 (10,3%) ze 107 chorych z grupy TOF 5 mg +ksLMPCh, w tym: 6 (5,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, 2 (1,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i po 1 (0,9%) chorym z powodu braku spełnienia kryteriów pozwalających na udział w badaniu, odstępstw od protokołu badania i z innych przyczyn;</li> <li>* 8 (7,7%) ze 104 chorych z grupy TOF 10 mg +ksLMPCh, w tym: 3 (2,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, 2 (1,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i po 1 (1,0%) chorym z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, odstępstw od protokołu badania i innych przyczyn;</li> <li>* 12 (11,3%) ze 106 chorych z grupy ADA+ksLMPCh, w tym: 4 (3,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, 3 (2,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,9%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie i po 1 (0,9%) chorym z powodu braku spełnienia kryteriów pozwalających na udział w badaniu, utraty z okresu obserwacji i innych przyczyn;</li> <li>* 8 (15,4%) z 52 chorych z grupy PLC→TOF 5 mg (+ksLMPCh), w tym: po 2 (3,9%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, wycofania zgody na udział w badaniu i wystąpienia zdarzenia niepożądanego oraz po 1 (1,9%) chorym z powodu zgonu oraz innych przyczyn;</li> <li>* 10 (18,9%) z 53 chorych z grupy PLC→TOF 10 mg (+ksLMPCh), w tym: po 3 (5,7%) chorych z powodu odstępstw od protokołu badania i innych przyczyn oraz po 2 (3,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i wystąpienia zdarzenia niepożądanego;</li> </ul>

<sup>120</sup> 5 (4,8%) chorych z populacji połączonych grup PLC, 6 (5,6%) chorych z grupy TOF 5 mg, 1 (1,0%) chory z grupy TOF 10 mg i 4 (3,8%) chorych z grupy ADA przerwało badanie w czasie pierwszych 3 mies. jego trwania

**OPAL Broaden (publikacje Maese 2017, Strand 2019 i Helliwell 2018)**

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS (populacja objęta pełną analizą), tj. chorych którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę TOF, ADA lub PLC. Dane dotyczące bezpieczeństwa również przedstawiono dla populacji FAS;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Pfizer;

**Liczba ośrodków:** 126 (świat);

**Okres obserwacji:** 12 miesięcy (od stycznia 2014 r. do grudnia 2015 r.), w analizie uwzględniono wyniki dla pierwszych 3 miesięcy badania, przed zmianą terapii z PLC+ksLMPCh na TOF+ksLMPCh;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$ . Dla porównań TOF+ksLMPCh vs PLC+ksLMPCh zastosowano testowanie hierarchiczne – w pierwszej kolejności porównywano TOF 10 mg vs PLC, a następnie TOF 5 mg vs PLC. Testowanie hierarchiczne zastosowano także dla oceny drugorzędowych punktów końcowych;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority* dla porównania TOF+ksLMPCh vs PLC+ksLMPCh. Badanie nie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy *superiority/non-inferiority* dla porównania TOF+ksLMPCh vs ADA+ksLMPCh. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównań ADA+ksLMPCh vs PLC+ksLMPCh, gdyż autorzy badania przedstawiali informacje na temat istotności statystycznej różnic między grupami<sup>121</sup>.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- \*  $\geq 18$ . r.ż.;
- \* zdiagnozowane ŁZS trwające co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- \* spełnianie kryteriów CASPAR podczas badania przesiewowego;
- \* stwierdzona aktywna postać zapalenia stawów (przynajmniej 3 tkliwe/bolesne i 3 obrzęknięte stawy) i stwierdzona aktywna postać łuszczycy plackowatej w badaniu przesiewowym oraz przed rozpoczęciem badania;
- \* niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie co najmniej jednym ksLMPCh;
- \* brak wcześniejszej ekspozycji na inhibitor TNF<sup>122</sup>;

**Kryteria wykluczenia:**

- \* stwierdzona obecnie forma łuszczycy inna niż łuszczycy plackowata (z wyłączeniem łuszczycy paznokci);
- \* stwierdzona w wywiadzie (przebyta) lub obecna choroba nefrologiczna, hepatologiczna, hematologiczna, żołądkowo-jelitowa, metaboliczna, endokrynologiczna, pulmonologiczna, sercowo-naczyniowa lub neurologiczna o ciężkim stopniu nasilenia / progresywna / niekontrolowana;
- \* udokumentowana aktywna lub utajona lub nieodpowiednio leczona choroba wywołana *Mycobacterium tuberculosis* (gruźlica);
- \* przebyta dyskrazja krwi w czasie 3 mies. przed podaniem pierwszej dawki leku;
- \* w badaniu przesiewowym aktywność AspAT (aminotransferaza asparaginianowa) lub AIAT  $> 1,5 \times$  GGN (górną granicę normy);
- \* oszacowany klirens kreatyniny  $< 40$  ml/min.;
- \* stwierdzona w wywiadzie jakakolwiek autoimmunologiczna choroba reumatyczna inna niż ŁZS;
- \* stwierdzone w wywiadzie zaburzenie limfoproliferacyjne;
- \* stwierdzony w wywiadzie nawracający półpasiec, półpasiec uogólniony (rozsiany) lub uogólniona opryszczka pospolita;
- \* stwierdzone w wywiadzie przebyte aktywne zakażenie wymagające hospitalizacji lub pozajelitowej terapii przeciwdrobnoustrojowej w czasie 6 mies. przed podaniem pierwszej dawki leku;

<sup>121</sup> w publikacjach do badania *OPAL Broaden* nie odnaleziono informacji wskazujących by konstrukcja badania przewidywała moc statystyczną dla wnioskowania jedynie dla porównania tofacytylibu z placebo. W publikacji przedstawiono p-wartości dla porównania adalimumabu z placebo dlatego też uznano, iż możliwe jest wnioskowanie o przewadze adalimumabu względem placebo na podstawie wyników badania *OPAL Broaden*. Wyniki należy jednak interpretować z ostrożnością, gdyż w badaniu nie wskazano czy zakładano potwierdzenie hipotezy *superiority* dla tego porównania

<sup>122</sup> dozwolone było wcześniejsze leczenie bLMPCh innymi niż inhibitory TNF stosowanymi w leczeniu łuszczycy, jednak konieczne było zaprzestanie ich stosowania na co najmniej 6 mies. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku



<b>OPAL Broaden (publikacje Maese 2017, Strand 2019 i Helliwell 2018)</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>* stwierdzone w wywiadzie lub obecnie nowotwory (z wyłączeniem poprawnie leczonego lub usuniętego nieprzerzutowego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>;</li> <li>* przebyta terapia z wykorzystaniem niespecyficznego dla komórek B leku zubożającego limfocyty.</li> </ul>					
Dane demograficzne* (Maese 2017)					
Parametr	TOF 5 mg ± ksLMPCh	TOF 10 mg ± ksLMPCh	ADA± ksLMPCh	PLC± ksLMPCh	
Liczba chorych	107	104	106	105	
Mężczyźni, n (%)	50 (46,7)	42 (40,4)	56 (52,8)	49 (46,7)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	49,4 (12,6)	46,9 (12,4)	47,4 (11,3)	47,7 (12,3)	
Rasa biała**, n (%)	105 (98,1)	97 (93,3)	103 (97,2)	104 (99,0)	
Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	7,3 (8,2)	5,4 (5,8)	5,3 (5,3)	6,4 (6,4)	
Kwestionariusz HAQ-DI, średnia (SD)	1,2 (0,6)	1,1 (0,6)	1,1 (0,6)	1,1 (0,6)	
Wynik wskaźnika LEI***	Wynik >0, n (%)	75 (70,1)	64 (61,5)	76 (71,7)	65 (61,9)
	Średnia (SD)	2,5 (1,4)	3,0 (1,6)	2,3 (1,2)	2,8 (1,5)
Wynik w skali DSS^	Wynik >0, n (%)	61 (57,0)	60 (57,7)	58 (54,7)	58 (55,2)
	Średnia (SD)	9,1 (8,0)	8,5 (8,2)	8,0 (7,4)	9,9 (8,4)
Liczba obrzękniętych stawów (0-66), średnia (SD)	12,9 (9,9)	11,7 (7,7)	9,8 (7,9)	11,5 (8,8)	
Liczba tkliwych lub bolesnych stawów (0-68), średnia (SD)	20,5 (12,6)	20,3 (12,9)	17,1 (11,2)	20,6 (14,4)	
Podwyższone hsCRP^^, n (%)	68 (63,6)	66 (63,5)	64 (60,4)	63 (60,0)	
Stężenie hsCRP, mediana (zakres) [mg/l]	4,8 (0,2; 115,0)	5,1 (0,2; 92,9)	4,3 (0,2; 131,0)	5,0 (0,2; 113,0)	
Wynik w skali mTSS <sup>123^^^</sup>	Wynik >0, n (%)	96 (89,7)	96 (92,3)	99 (93,4)	95 (90,5)
	Średnia (SD)	17,1 (28,6)	10,4 (18,4)	14,4 (39,2)	17,6 (43,4)
BSA ≥3%, n (%)	82 (76,6)	70 (67,3)	78 (73,6)	82 (78,1)	
Wynik w skali PASI#, mediana (zakres)	5,6 (0,4; 46,0) / N=82	7,8 (0,3; 24,3) / N=70	7,0 (2,0; 47,1) / N=82	6,6 (0,8; 41,4) / N=82	
Stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w 1. dniu badania, n (%)	29 (27,1)	11 (10,6)	23 (21,7)	18 (17,1)	
Terapia skojarzona ksLMPCh trwająca do 3 mies., n (%)	Metotreksat###	91 (85,0)	92 (88,5)	79 (74,5)	92 (87,6)
	Sulfasalazyna	8 (7,5)	8 (7,7)	15 (14,2)	9 (8,6)
	Leflunomid	7 (6,5)	3 (2,9)	10 (9,4)	4 (3,8)
	Hydroksychlorochina	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
	Inne###	1 (0,9)	1 (1,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dawka metotreksatu, średnia (SD) [mg/tydz.]	16,4 (3,8)	16,8 (11,7)	15,8 (4,4)	15,5 (4,1)	

<sup>123</sup> skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde

<b>OPAL Broaden (publikacje Maese 2017, Strand 2019 i Helliwell 2018)</b>					
Wcześniejsze stosowanie leków biologicznych LMPCh innych niż inhibitory TNF, n (%)	3 (2,8)	4 (3,8)	1 (0,9)	3 (2,9)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	83,7 (16,6)	82,6 (18,0)	83,2 (17,8)	82,1 (18,1)	
BMI <sup>124</sup> , średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	29,0 (5,2)	29,3 (5,5)	28,8 (5,3)	28,8 (5,8)	
Zapalenie przyczepów ścięgnistych wg kryteriów SPARCC	Wynik >0, n (%)	81 (75,7)	81 (77,9)	82 (77,4)	79 (75,2)
	Średnia (SD) <sup>§</sup>	5,0 (3,3)	4,9 (3,3)	4,5 (2,8)	5,3 (3,8)
Wynik dot. zapalenia stawów na skali VAS, średnia (SD) [mm]	54,6 (19,3)	55,2 (16,3)	50,5 (16,5)	53,8 (19,0)	
Wynik dot. zapalenia stawów na skali VAS, średnia (SD) [mm]	54,7 (22,1)	53,6 (22,9)	50,6 (23,0)	53,9 (22,7)	
Wynik w skali PAAP <sup>125</sup> na skali VAS, średnia (SD) [mm]	55,7 (22,8)	54,4 (21,6)	50,7 (21,7)	53,2 (23,4)	
Wskaźnik DAS28-CRP, średnia (SD)	4,6 (0,9)	4,5 (1,0)	4,4 (1,0)	4,5 (1,0)	
Dodatni wynik RF, n (%)	8 (7,5)	5 (4,8)	5 (4,7)	1 (1,0)	
Dodatni czynnik CCP, n (%)	8 (7,5)	4 (3,8)	4 (3,8)	3 (2,9)	
Dane demograficzne (Helliwell 2018)					
Wskaźnik PASDAS, średnia (SD)	6,03 (1,15) / N=105	6,01 (1,06) / N=102	5,92 (1,25) / N=106	6,03 (1,15) / N=103	
Wskaźnik DAPSA, średnia (SD)	45,55 (20,33) / N=107	43,69 (19,51) / N=104	38,52 (18,17) / N=105	43,81 (22,46) / N=105	
Wskaźnik CPDAI <sup>§§</sup> , średnia (SD)	9,9 (2,39) / N=81	10,0 (2,76) / N=68	9,7 (2,84) / N=77	9,9 (2,65) / N=81	
Wskaźnik DAS28-CRP, średnia (SD)	4,56 (0,92) / N=107	4,48 (0,97) / N=104	4,38 (1,02) / N=106	4,50 (1,04) / N=105	
Dane demograficzne (Strand 2019)					
PtGA, wynik dot. zapalenia stawów na skali VAS, średnia (SD) [mm]	54,67 (22,13)	53,60 (22,87)	50,56 (22,99)	53,90 (22,65)	
Ocena bólu na skali VAS, średnia (SD) [mm]	55,74 (22,85)	54,42 (21,63)	50,68 (21,70)	53,15 (23,44)	
Kwestionariusz HAQ-DI, średnia (SD)	1,16 (0,61)	1,08 (0,60)	1,10 (0,62)	1,11 (0,59)	
Wynik w skali PGJS na skali VAS, średnia (SD) [mm]	Zapalenie stawów i łuszczyca	61,99 (20,90)	61,71 (23,64)	59,75 (23,85)	58,49 (21,51)
	Zapalenie stawów	64,77 (21,52)	64,07 (24,29)	60,23 (23,87)	60,58 (22,60)
	Łuszczyca	53,83 (28,41)	54,79 (29,97)	51,01 (30,21)	51,37 (27,55)

<sup>124</sup> indeks masy ciała

<sup>125</sup> ocena bólu stawów przez chorego

OPAL Broaden (publikacje Maese 2017, Strand 2019 i Helliwell 2018)					
Wynik w kwestionariuszu SF-36 (0-100), średnia (SD)	PCS	35,35 (7,87)	36,37 (7,58)	35,94 (8,57)	36,01 (7,43)
	MCS	40,78 (10,70)	40,38 (11,97)	42,80 (11,44)	39,54 (10,55)
	Funkcjonowanie fizyczne	34,45 (10,01)	36,73 (9,53)	36,55 (9,80)	36,53 (9,09)
	Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	37,38 (8,93)	38,08 (9,20)	37,94 (9,76)	36,38 (8,71)
	Dolegliwości bólowe	34,62 (7,44)	34,91 (8,38)	36,03 (7,88)	35,10 (7,23)
	Ogólne poczucie zdrowia	35,94 (7,59)	35,61 (8,51)	35,54 (8,23)	34,57 (7,92)
	Witalność	41,75 (9,16)	39,87 (9,92)	42,80 (10,29)	41,55 (8,86)
	Funkcjonowanie społeczne	38,26 (10,30)	39,55 (11,32)	40,12 (10,61)	37,97 (9,72)
	Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	37,39 (11,33)	39,04 (12,68)	40,89 (12,50)	35,67 (11,81)
	Poczucie zdrowia psychicznego	38,68 (10,42)	37,88 (11,50)	39,57 (10,48)	38,71 (10,32)
Wynik w skali FACIT-F (0-52), średnia (SD)	Wynik ogółem	28,0 (10,46)	28,2 (10,63)	30,0 (11,23)	28,5 (9,52)
	Wpływ na doświadczenie zmęczenia	8,9 (4,27)	8,7 (4,42)	9,7 (4,64)	9,3 (3,98)
	Wpływ na codzienne funkcjonowanie	19,1 (6,66)	19,5 (6,71)	20,3 (6,96)	19,3 (5,94)
Wynik w kwestionariuszu EQ-5D, średnia (SD)	Mobilność	1,81 (0,42)	1,71 (0,46)	1,75 (0,44)	1,77 (0,42)
	Samoopieka	1,47 (0,50)	1,49 (0,50)	1,50 (0,50)	1,49 (0,50)
	Codziennie aktywności	1,85 (0,45)	1,80 (0,45)	1,84 (0,46)	1,87 (0,34)
	Ból/dyskomfort	2,20 (0,44)	2,12 (0,49)	2,10 (0,36)	2,10 (0,33)
	Lęk/depresja	1,84 (0,52)	1,82 (0,57)	1,73 (0,56)	1,79 (0,51)
Wynik w kwestionariuszu EQ-VAS, średnia (SD) [mm]	51,23 (21,62)	52,67 (19,87)	54,77 (19,57)	50,76 (18,80)	
Wynik w kwestionariuszu ASQoL, średnia (SD)	11,2 (5,00)	10,5 (4,91)	10,6 (5,26)	10,4 (4,82)	
INTERWENCJA					
<p><b>Interwencja badana:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* grupa TOF 5 mg: tofacytynib w dawce 5 mg podawany doustnie 2 razy dziennie;</li> <li>* grupa TOF 10 mg: tofacytynib w dawce 10 mg podawany doustnie 2 razy dziennie.</li> </ul> <p><b>Interwencja kontrolna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* grupa ADA: adalimumab w dawce 40 mg podawany podskórnie co 2 tyg. (w niniejszej analizie grupę ADA+ksLMPCh traktowano jako interwencję badaną);</li> <li>* grupa PLC→TOF 5 mg: PLC, które po 3 miesiącach trwania badania zamieniano (utrzymując zaślepienie) na tofacytynib w dawce 5 mg;</li> <li>* grupa PLC→TOF 10 mg: PLC, które po 3 miesiącach trwania badania zamieniano (utrzymując zaślepienie) na tofacytynib w dawce 10 mg.</li> </ul> <p>Placebo podawano w postaci tabletek i ampułko-strzykawk.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> chorzy biorący udział w badaniu jako leczenie towarzyszące otrzymywali stabilne dawki jednego z ksLMPCh:</p>					

**OPAL Broaden (publikacje Maese 2017, Strand 2019 i Helliwell 2018)**

- \* metotreksat (maksymalna dozwolona dawka wynosiła 20 mg/tydz., minimalny czas trwania terapii wynosił 4 mies., przy stosowaniu stabilnej dawki przez co najmniej 4 tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku);
- \* sulfasalazyna (maksymalna dozwolona dawka wynosiła 3 mg/dobę, minimalny czas trwania terapii wynosił 2 mies., przy stosowaniu stabilnej dawki przez co najmniej 4 tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku);
- \* leflunomid (maksymalna dozwolona dawka wynosiła 20 mg/dobę, minimalny czas trwania terapii wynosił 4 mies., przy stosowaniu stabilnej dawki przez co najmniej 4 tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku);

Stosowanie innych ksLMPCh było możliwe po konsultacji z badaczem.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- \* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR ;
- \* odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC;
- \* odpowiedź w skali PASI;
- \* jakość życia;
- \* ocena aktywności choroby;
- \* ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych;
- \* ocena zapalenia palców;
- \* liczba opuchniętych i tkliwych stawów;
- \* ocena stanu stawów i skóry;
- \* ocena nasilenia zmęczenia;
- \* ocena nasilenia bólu;
- \* stężenie CRP;
- \* profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- \* wyniki nieodnoszące się do kluczowych efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i niespełniające kryteriów włączenia zdefiniowanych w rozdziale 3.3.3 (tzn. nie ekstrahowano danych odnoszących się do parametrów laboratoryjnych (np. wyników dotyczących stężenia hialuronianu, metaloproteinazy, receptora TNF, miostatyny, ESR), danych odnoszących się do korelacji wyników, czynników predykcyjnych, wzorców leczenia, wytrwałości w stosowaniu leków i czynnikach na nią wpływających (ang. *persistence*), erozji kości, proliferacji błony maziowej, wysięku błony maziowej czy oceny ultrasonograficznej stawów);
- \* wyniki cząstkowe dla krótszych okresów obserwacji niż 3 mies. (w analizie uwzględniano tylko wyniki dostępne dla najdłuższych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego<sup>126</sup>). Punkty końcowe, analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, do których należy ŁZS;
- \* dane przedstawione w badaniu wyłącznie dla grupy stosującej ADA±ksLMPCh (bez wyników dla grupy stosującej PLC±ksLMPCh), wyniki dla grupy stosującej TOF oraz wyniki dla grupy chorych, która po 3 miesiącach leczenia zmieniła terapię PLC±ksLMPCh na TOF±ksLMPC;
- \* z publikacji *Helliwell 2018* nie uwzględniono w raporcie wyników przedstawionych dla innych badań niż badania *OPAL Broaden*.

\*w celu przedstawienia danych dotyczących charakterystyki chorych na początku badania oraz w celu analizy różnic w stosunku do badanych grup, populacje chorych przydzielonych do dwóch grup PLC+ksLMPCh zostały opisane łącznie; stwierdzono znaczące różnice między grupami w odniesieniu do: wyniku wskaźnika LEI (nieskorygowana wartość  $p=0,02$  dla porównania pomiędzy wszystkimi 4 grupami (u chorych, u których wynik na początku badania wynosił  $>0$ )), średniej liczby obrzękniętych stawów (nieskorygowana wartość  $p=0,03$  dla porównania pomiędzy wszystkimi 4 grupami), stosowania doustnych glikokortykosteroidów w 1. dniu badania (nieskorygowana wartość  $p=0,02$  dla porównania

<sup>126</sup> ogółem okres obserwacji chorych w badaniu wynosił maks. 12 miesięcy. W analizie uwzględniono jedynie wyniki dla pierwszych 3 miesięcy badania, gdyż przedstawiono je dla grup odpowiadających wnioskowanej interwencji (ADA±ksLMPCh) i komparatorowi (PLC±ksLMPCh)

chorych z grupy TOF 10 mg +ksLMPCh względem chorych z pozostałych grup), terapii skojarzonej MTX do 3. mies. badania (nieskorygowana wartość  $p=0,02$  dla porównania pomiędzy wszystkimi 4 grupami); nie stwierdzono innych znaczących różnic pomiędzy grupami

\*\*rasa była podawana przez chorych

\*\*\*obecność zapalenia przyczepów ścięgniastych definiowano w przypadku wyniku wskaźnika LEI >0

^*dactylitis* uznawano w przypadku, gdy wynik w skali DSS wynosił >0

^^za podwyższone stężenie hsCRP uznawano wynik >2,87 mg/l

^^^mTSS, wyniki mieściły się w zakresie od 0 do 528, przy czym wyższy wynik wskazywał na wyższy stopień erozji, zmniejszenie przestrzeni pomiędzy stawami lub na oba schorzenia

#oceniane wśród chorych z wynikiem BSA  $\geq 3\%$  na początku badania i wynikiem PASI >0

##w badaniu pod pojęciem „metotreksat” rozumiano zarówno metotreksat i sól sodową metotreksatu

###dane dla chorych, którzy byli leczeni  $\geq 1$  LMPCh

§wśród chorych z wynikiem >0 przed rozpoczęciem badania

§§oceniiani wśród chorych z wynikiem BSA  $\geq 3\%$

### 12.7.1.2. Genovese 2007

Badanie Genovese 2007
METODYKA
<p><b>Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie (po 12 tygodniach badania nastąpiło zniesienie zaślepienia), międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy III<sup>127</sup></b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak; po okresie przesiewowym (14 dni) chorych przydzielono do grup, stosując stratyfikację ze względu na stosowanie LMPCh na początku badania (tak/nie). Chorych randomizowano w stosunku 1:1 do dwóch grup za pomocą interaktywnego systemu głosowego. Randomizacja została przeprowadzona metodą blokową, wielkość bloku wynosiła 4;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne. Po zakończeniu etapu zaślepienia chorzy mogli wziąć udział w otwartym etapie badania, w którym stosowali ADA. W publikacji <i>Genovese 2007</i> przedstawiono także wyniki dla 12 tyg. etapu otwartego badania;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> brak;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, z podwójnie zaślepienia etapu badania spośród 102 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 6 chorych (5,9%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* z grupy badanej utracono 1 (2,0) z 51 zrandomizowanych chorych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (zapalenie uchyłków);</li> <li>* z grupy kontrolnej utracono łącznie 5 (9,8%) z 51 chorych, w tym: 1 (2,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (2,0%) chorego z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie oraz 1 (2,0%) chorego z innych przyczyn. Ponadto 2 (3,9%) chorych nie otrzymało leku (po 1 (2,0%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz z powodu wykazania niewystarczająco dobrego stanu zdrowia we wstępnej ocenie).</li> </ul> <p>Jeden chory z grupy ADA, który nie ukończył etapu zaślepienia z powodu wystąpienia zapalenia uchyłków został włączony do otwartego etapu badania. Etap otwarty badania rozpoczęło łącznie 97 chorych. Z etapu tego utracono 5 (5,2%) chorych, w tym 3 (3,1%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 2 (2,2%) chorych z innych powodów;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT, definiowanej w badaniu jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Po 12 tygodniach badania populacja ITT dla grupy przyjmującej PLC±ksLMPCh została zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ADA w otwartym etapie badania;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 4/5 (brak opisu metody zaślepienia chorych);</p>

<sup>127</sup> w fazie przedłużonej badania *Genovese 2007* przedstawiono w raporcie jedynie wyniki dla chorych kontynuujących stosowanie ADA. Nie przedstawiono wyników dla grupy kontrolnej, gdyż w fazie przedłużonej badania *Genovese 2007* wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu otrzymali ADA

### Badanie Genovese 2007

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** badanie zostało wsparte przez firmę Abbott Laboratories;

**Liczba ośrodków:** 16 ośrodków w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych;

**Okres obserwacji:** badanie poprzedzał 14-dniowy etap przesiewowy, po którym nastąpił podwójnie zaślepiiony etap trwający 12 tygodni. Chorzy, którzy ukończyli etap zaślepiiony mogli wziąć udział w etapie otwartym, w którym otrzymywali ADA od 12. do 24. tygodnia;

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

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

#### POPULACJA

##### Kryteria włączenia:

- wiek  $\geq 18$ . r.ż.;
- ogólny stan zdrowia oceniony jako dobry na podstawie wywiadu lekarskiego, badań fizykalnych, wyników badań laboratoryjnych, badań radiograficznych klatki piersiowej i 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu;
- $\geq 3$  obrzęknięte stawy i  $\geq 3$  tkliwe lub bolesne stawy oraz aktywna zmiana skórna w przebiegu przewlekłej łuszczycy plackowatej lub udokumentowana historia przewlekłej łuszczycy plackowatej zdiagnozowana przez badacza lub dermatologa;
- stosowanie terapii skojarzonej LMPCh lub stwierdzone w wywiadzie wcześniejsze stosowanie terapii LMPCh i uzyskanie nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z definicją badacza;
- wykonana próba tuberkulinowa (śródkórne podanie oczyszczonej tuberkuliny (ang. *purified protein derivative skin test*));
- u chorych, u których stwierdzono zakażenie prątkami gruźlicy w wywiadzie wymagano przedstawienia udokumentowanej historii leczenia lub rozpoczęcia leczenia przeciwgruźliczego przed podaniem pierwszej dawki leku;

##### Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF;
- stosowanie wlewów dożylnych lub iniekcji dostawowych kortykosteroidów w czasie 4 tygodni od rozpoczęcia badania;
- stosowanie miejscowych terapii przeciwłuszczycowych (np. keratolityków, smoły węglowej, antraliny) w czasie 2 tygodni od rozpoczęcia badania (dozwolone było stosowanie szamponów leczniczych i sterydów miejscowych o małej sile działania w obrębie dłoni, podeszw stóp, pach i pachwin);
- stosowanie fototerapii UVA (promieniowanie ultrafioletowe typu A), w tym z zastosowaniem psoralenów i UVA lub korzystanie z solarium w czasie 2 tygodni od rozpoczęcia badania;
- stosowanie doustnych retinoidów w czasie 4 tygodni od rozpoczęcia badania;
- stosowanie alefaceptu lub siplizumabu w czasie 12 tygodni od rozpoczęcia badania;
- stosowanie jakiegokolwiek innej terapii biologicznej lub badanych leków w czasie 6 tygodni od rozpoczęcia badania;
- stosowanie lub planowane rozpoczęcie stosowania terapii antyretrowirusowej;
- chorzy z przewlekłym lub ciężkim zakażeniem lub stwierdzoną w wywiadzie aktywną gruźlicą lub chorzy z aktywnymi nieluszczycowymi zmianami skórnymi, które mogłyby utrudniać interpretację wyników badań;
- stwierdzone w wywiadzie istotne choroby kardiologiczne, nefrologiczne, neurologiczne, psychiczne, endokrynologiczne, metaboliczne lub hepatologiczne;
- objawy neurologiczne sugerujące obecność choroby demielinizacyjnej ośrodkowego układu nerwowego;
- stwierdzony w wywiadzie nowotwór złośliwy inny niż rak szyjki macicy *in situ* lub odpowiednio leczony nieprzerzutowy rak płaskonabłonkowy lub podstawniokomórkowy skóry.

#### Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (ADA $\pm$ ksLMPCh) <sup>128</sup>	Grupa kontrolna (PLC $\pm$ ksLMPCh)
----------	---	-------------------------------------

<sup>128</sup> w grupie ADA chorzy którzy uzyskali ujemny i pozytywny wynik w teście na obecność czynnika reumatoidalnego wykazywali podobny wynik dot. stopnia nasilenia zapalenia palców na początku

Badanie Genovese 2007			
Liczba chorych		51	49
Wiek, średnia (SD) [lata]		50,4 (11,0)	47,7 (11,3)
Mężczyźni, n (%)		29 (56,9)	25 (51,0)
Rasa biała, n (%)		50 (98,0)	46 (93,9)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		91,5 (22,5)	88,5 (21,1)
Ujemny wynik na obecność czynnika reumatoidalnego <sup>129</sup> , n (%)		41 (80,4)	48 (98,0)
Czas trwania łuszczy, średnia (SD) [lata]		18,0 (13,2)	13,8 (10,7)
Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]		7,5 (7,0)	7,2 (7,0)
Postać choroby wg kryteriów Moll'a i Wright'a, n (%)	Symetryczna wielostawowa	42 (82,4)	41 (83,7)
	Asymetryczna kilkustawowa	5 (9,8)	7 (14,3)
	Z dominującym zapaleniem stawów międzypaliczkowych dalszych	3 (5,9)	0 (0,0)
	Osiowa przypominająca zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa	1 (2,0)	1 (2,0)
	Okaleczająca	0 (0,0)	0 (0,0)
Zapalenie palców (ogólny stopień nasilenia), średnia (SD)		2,9 (5,1)	2,5 (4,3)
Zapalenie przyczepów ścięgniastych ((wszystkie miejsca przyczepu)), średnia (SD)		0,9 (1,2)	1,0 (1,3)
Stosowane uprzednio leki, n (%)	LMPCh	51 (100,0)	49 (100,0)
	MTX	41 (80,4)	39 (79,6)
	NLPZ	46 (90,2)	48 (98,0)
	Doustne kortykosteroidy	10 (19,6)	15 (30,6)
Liczba stosowanych uprzednio LMPCh, średnia (SD)		1,7 (0,9)	2,1 (1,3)
Leki stosowane na początku badania, n (%)	LMPCh	33 (64,7)	33 (67,3)
	MTX	24 (47,1)	23 (46,9)
	NLPZ	37 (72,5)*	42 (85,7)
	Doustne kortykosteroidy	4 (7,8)	9 (18,4)
Ocena według kryteriów ACR	Liczba obrzękniętych stawów (0-76), średnia (SD)	18,2 (10,9)	18,4 (12,1)

badania (odpowiednio 2,6 i 3,0) oraz zapalenia przyczepów ścięgniastych (odpowiednio 0,8 i 0,9). Odnotowano także podobny odsetek chorych, u których wartość początkowa w punktacji oceniającej *dactylitis* i przyczepów ścięgniastych wyniosła 0 (odpowiednio 30,0% i 24,4%)

<sup>129</sup>  $p \leq 0,01$  dla różnicy między grupami; mediana RF dla 10 chorych z grupy ADA, którzy uzyskali pozytywny wynik w teście na obecność czynnika reumatoidalnego wyniosła 48,5 j.m./ml (zakres 15; 336; 9 chorych uzyskało wynik  $\leq 93$  j.m./ml). U chorych z grupy kontrolnej mediana ta wyniosła 18,0 j.m./ml

Badanie Genovese 2007				
	Liczba tkliwych stawów (0-78), średnia (SD)		25,3 (18,3)	29,3 (18,1)
	Ocena bólu przez chorego (0-100 mm na skali VAS), średnia (SD)		43,3 (23,4)	49,1 (23,5)
	Nasilenie choroby oceniane przez chorego (0-100 mm na skali VAS), średnia (SD)		42,9 (22,4)	46,3 (24,6)
	Nasilenie choroby oceniane przez lekarza w skali PGA (0-100 mm na skali VAS), średnia (SD)		52,5 (17,1)	57,1 (16,2)
	Wynik HAQ-DI (0-3), średnia (SD)		0,9 (0,5)	1,0 (0,7)
	Stężenie CRP	Średnia (SD) [mg/dl] <sup>130</sup>		1,0 (1,0)
Mediana (zakres) [mg/dl]		0,7 (0,0; 4,5)	0,9 (0,0; 7,0)	
Kwestionariusz SF-36, ocena funkcjonowania fizycznego (0-100), średnia (SD)			34,9 (9,2)	32,7 (11,3)
Kwestionariusz FACIT-F (0-52), średnia (SD)			34,5 (10,9)	31,1 (12,3)
Ocena zmian docelowych	Wynik oceny zmian docelowych (0-15), średnia (SD)		7,9 (1,8) / N=32	8,1 (2,3) / N=30
	Ocena w skali DLQI (0-30), średnia (SD)		7,6 (6,3) / N=32	6,2 (5,8) / N=30
	Ocena w skali PGA dla łuszczycy (brak zmian i prawie brak zmian), n (%)		1 (3,1) / N=32	0 (0,0) / N=30
INTERWENCJA				
<p><b>Interwencja badana:</b> adalimumab w postaci iniekcji podskórnych w dawce 40 mg podawany co 2 tyg. W etapie otwartym badania ADA podawano co 2 tyg. w dawce 40 mg przez 12 tyg.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> placebo w postaci iniekcji podskórnych podawane co 2 tyg.</p> <p>Interwencje dostarczano w ampułko-strzykawkach zawierających 0,8 ml roztworu adalimumabu (50 mg/ml) lub zawierających placebo (Abbott Laboratories).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> chorzy mogli stosować doustne kortykosteroidy, o ile dawka nie przekraczała dawki równoważnej 10 mg/dobę prednizonu oraz jeżeli stosowano stabilną dawkę przez 4 tygodnie poprzedzające rozpoczęcie badania.</p> <p>Dozwolone było jednoczesne stosowanie MTX lub innego LMPCh, za wyjątkiem cyklosporyny i takrolimusu (stosowanych doustnie lub miejscowo), jeśli chory leczony był przez minimum 3 miesiące i stosował stabilną dawkę leku w czasie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania. Maksymalna dozwolona dawka MTX wynosiła 30 mg/tydzień.</p> <p>Dozwolone było stosowanie szamponów leczniczych i sterydów miejscowych o małej sile działania w obrębie dłoni, podeszw stóp, pach i pachwin.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;</li> <li>* odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC;</li> <li>* jakość życia;</li> <li>* ocena aktywności choroby;</li> <li>* ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych;</li> </ul>				

<sup>130</sup> p≤0,05 dla różnicy między grupami



### Badanie Genovese 2007

- \* ocena zapalenia palców;
- \* liczba opuchniętych i tkliwych stawów;
- \* ocena stanu stawów i skóry;
- \* ocena zmian docelowych;
- \* ocena nasilenia zmęczenia;
- \* ocena nasilenia bólu;
- \* stężenie CRP;
- \* profil bezpieczeństwa.

#### Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- \* wyniki nieodnoszące się do kluczowych efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i niespełniające kryteriów włączenia zdefiniowanych w rozdziale 3.3.3 (tzn. nie ekstrahowano danych odnoszących się do parametrów laboratoryjnych (np. wyników dotyczących stężenia hialuronianu, metaloproteinazy, receptora TNF, miostatyny, ESR), danych odnoszących się do korelacji wyników, czynników predykcyjnych, wzorców leczenia, wytrwałości w stosowaniu leków i czynnikach na nią wpływających (ang. *persistence*), erozji kości, proliferacji błony maziowej, wysięku błony maziowej czy oceny ultrasonograficznej stawów);
- \* wyniki cząstkowe dla krótszych okresów obserwacji niż 3 mies. dla fazy podwójnie zaślepionej i 24 tyg. dla fazy otwartej (w analizie uwzględniano tylko wyniki dostępne dla najdłuższych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego). Punkty końcowe, analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, do których należy ŁZS;
- \* wyniki dla chorych, którzy w fazie otwartej badania zmielili terapię PLC±ksLMPCh na ADA (z badania *Genovese 2007* przedstawiono w raporcie wyniki z fazy otwartej jedynie dla chorych kontynuujących stosowanie ADA);
- \* z dokumentu *EMA 2005* nie uwzględniono w raporcie danych przedstawionych łącznie do badania *Genovese 2007* i badania *ADEPT* oraz danych do badania *M02-537* (uwzględniono dane dodatkowe tylko do badań włączonych w ramach I etapu przeglądu).

\*w badaniu podano odsetek 75,6%, nieznaną jest przyczyna rozbieżności

### 12.7.1.3. Atteno 2010

### Badanie Atteno 2010

#### METODYKA

#### Badanie randomizowane, otwarte, trójramienne, jednośrodkowe;

**Opis metody randomizacji:** brak; w publikacji podano jedynie informacje, iż z grupy 1 240 chorych zrekrutowanych między styczniem 2005 roku a grudniem 2007 roku, do badania włączono 100 chorych z aktywną postacią choroby, których losowo przydzielono do grup;

**Zaślepienie:** brak;

**Opis metody zaślepienia:** n/d;

**Opis utraty chorych z badania:** brak;

**Skala Jadad:** 1/5 (badanie otwarte, brak opisu randomizacji, brak informacji o utracie chorych);

**Wyniki dla populacji ITT:** oceniano wszystkich chorych włączonych do badania;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** brak danych;

**Liczba ośrodków:** 1 (Włochy). Klinika zajmująca się terapią chorych na łuszczykowe zapalenie stawów przy Uniwersytecie Fryderyka II;

**Okres obserwacji:** 12 miesięcy;

**Analiza statystyczna:**  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

Badanie Atteno 2010			
POPULACJA			
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* wiek &gt;18. r.ż.;</li> <li>* aktywna postać ŁZS;</li> <li>* niewystarczająca odpowiedź na ksLMPCh.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF;</li> <li>* stosowanie ksLMPCh innych niż sulfasalazyna, metotreksat, azatiopryna lub leflunomid w czasie 4 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>* stosowanie prednizonu w dawce &gt;10 mg/dobę;</li> <li>* zmiany dawkowania NLPZ lub prednizonu w czasie 2 tygodni przed włączeniem do badania.</li> </ul>			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badania (ADA+ksLMPCh)	Grupa kontrolna (INF+ksLMPCh)	Grupa kontrolna (ETA+ksLMPCh)
Liczba chorych	34	30	36
Mężczyźni, n (%)	14 (41,2)	11 (36,7)	15 (41,7)
Wiek średnia (SD) [lata]	47,5 (11,5)	48,5 (12,9)	49,3 (13,4)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [mies.] <sup>131</sup>	80 (20; 140)		
Wynik w skali PASI, mediana (IQR)	18 (16,5)	15 (14,8)	26 (18,5)
Kwestionariusz HAQ, mediana (IQR)	1,2 (0,3)	1,5 (0,5)	1,2 (0,4)
Liczba bolesnych stawów, mediana (IQR) [0-68]	13 (7)	12 (4,8)	13 (5)
Liczba obrzękniętych stawów, mediana (IQR) [0-66]	5 (3,8)	3 (3)	4 (3,2)
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> adalimumab w dawce 40 mg co 2 tygodnie.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 6-8 tygodni (dawkę zwiększano lub zmniejszano w razie uzasadnionej konieczności).</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> etanercept w dawce 25 mg 2 razy/tydzień.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b></p> <p>Wszyscy chorzy otrzymywali również ksLMPCh w stałych dawkach przez co najmniej 6 miesięcy. W przypadku 51 chorych równocześnie stosowany był metotreksat: 30% z grupy ADA, 90% z grupy INF oraz 40% chorych z grupy ETA.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20;</li> <li>* remisja kliniczna;</li> <li>* minimalna aktywność choroby;</li> <li>* jakość życia;</li> <li>* ocena w skali PASI;</li> </ul>			

<sup>131</sup> W przypadku 10 (19,6%) z 51 chorych równocześnie stosujących w badaniu metotreksat czas trwania choroby wynosił nie więcej niż 24 mies.

**Badanie Atteno 2010**

- \* liczba bolesnych stawów;
- \* liczba obrzękniętych stawów;
- \* profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- \* wyniki przedstawione w badaniu łącznie dla wszystkich grup chorych.

## 12.7.2. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną

### 12.7.2.1. Rejestr BSRBR

BSRBR (publikacje Saad 2010 i Saad 2010a)					
METODYKA					
<p><b>Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne, wieloośrodkowe (z uwagi na kryteria włączenia badań do niniejszej analizy, w raporcie nie uwzględniono z rejestru BSRBR danych przedstawionych łącznie dla chorych otrzymujących leki z grupy inhibitorów TNF oraz chorych z grupy kontrolnej, która obejmowała chorych na aktywne RZS – dla wskazanych grup chorych przedstawiono jedynie dane demograficzne)</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do badania włączono chorych z ŁZS z rejestru BSRBR (rejestr do oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności leków biologicznych u chorych na zapalne artropatie w Wielkiej Brytanii), zarejestrowanych w okresie od 2002 do 2006 roku, którzy rozpoczęli pierwszą terapię lekiem biologicznym (ADA, ETA lub INF) w czasie 6 miesięcy od momentu zarejestrowania. Chorych (grupa badana) podzielono na 3 grupy w zależności od stosowanej terapii: ADA, ETA lub INF. Grupę kontrolną stanowili chorzy z aktywnym RZS (zdefiniowanym jako wartość wskaźnika DAS28 &gt;4,2) otrzymujący standardową terapię ksLMPCh;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d;</p> <p><b>Skala NOS:</b> wersja dla badań kohortowych;</p> <p>Dobór próby: ****</p> <p>Porównywalność: **</p> <p>Punkt końcowy: **;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMIT:</b> IIIB;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> do 18 miesięcy;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p \leq 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>					
POPULACJA					
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><u>Grupa badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* aktywne łuszczycowe zapalenie stawów zdiagnozowane przez lekarza;</li> <li>* stosowanie pierwszej terapii biologicznej w czasie 6 miesięcy od momentu wpisu do rejestru BSRBR (wytyczne BSR opublikowane w lutym 2005 rekomendują stosowanie inhibitorów TNF przez chorych z aktywnym ŁZS, zdefiniowanym jako <math>\geq 3</math> tkliwe stawy oraz <math>\geq 3</math> obrzęknięte stawy, pomimo stosowania co najmniej dwóch ksLMPCh podawanych w monoterapii lub w terapii skojarzonej);</li> </ul> <p><u>Grupa kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* negatywny wynik testu na obecność czynnika reumatoidalnego;</li> <li>* aktywne reumatoidalne zapalenie stawów (DAS28 &gt;4,2);</li> <li>* stosowanie ksLMPCh;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> b/d.</p>					
Dane demograficzne (publikacja Saad 2010 i Saad 2010a)					
Parametr	Grupa badana				Grupa kontrolna
	Chorzy ogółem	ADA±ksLMPCh	ETA±ksLMPCh	INF±ksLMPCh	
Liczba chorych	596	92	333	171	1 115
Mężczyźni, n (%)	280 (47,0)	43 (46,7)	163 (48,9)	77 (45,0)	295 (26,5)

BSRBR (publikacje Saad 2010 i Saad 2010a)							
Wiek, średnia (SD) [lata]		45,7 (11,1)	47,0 (11,6)	45,8 (11,1)	44,8 (11,0)	59,4 (13,1)	
Status zatrudnienia*, n (%)	Pracujący	245 (41,1)	43 (46,7)	135 (40,5)	67 (39,2)	b/d	
	Niepracujący, szukający pracy	3 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,6)		
	Niepracujący z powodu choroby/niepełnospr awności	146 (24,5)	15 (16,3)	87 (26,1)	44 (25,7)		
	Na emeryturze	70 (11,7)	16 (17,4)	38 (11,4)	16 (9,4)		
Stan zapalny <sup>a</sup> , n (%)		266 (44,6)	40 (43,5)	141 (42,3)	85 (49,7)	b/d	
Ogólna aktywność choroby oceniana przez chorego w skali VAS, średnia (SD)		71,4 (21,1)	71,5 (19,0)	71,5 (20,8)	71,1 (23,0)	b/d	
Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]		12,4 (8,7)	11,4 (8,4)	12,8 (9,0)	12,2 (8,0)	8,5 (9,7)	
Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)		13,4 (7,7)	12,1 (7,1)	13,5 (7,6)	14,1 (8,1)	8,7 (7,1)	
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)		8,9 (6,1)	9,7 (5,7)	8,8 (6,1)	8,8 (6,4)	6,0 (5,4)	
ESR, średnia (SD) [mm/godz.]		40,5 (29,0)	37,7 (27,4)	39,4 (28,1)	44,2 (31,4)	32,1 (23,9)	
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]		39,3 (47,1)	35,0 (56,6)	35,4 (41,8)	47,8 (50,0)	27,8 (32,4)	
Wskaźnik DAS-28, średnia (SD)		6,4 (5,6)	6,0 (1,0)	6,1 (1,2)	7,3 (10,1)	5,0 (1,4)	
Wynik kwestionariusza HAQ**, mediana IQR)		1,9 (1,4; 2,3)	1,8 (1,1; 2,3)	1,8 (1,4; 2,3)	2,0 (1,4; 2,4)	1,9 (1,4; 2,3)	
SF-36 domena PCS, średnia (SD)		19,14 (9,94)/ N=510	21,19 (10,32)	18,99 (9,93)	18,11 (9,59)	b/d	
SF-36 domena MCS, średnia (SD)		41,73 (11,58)/ N=510	44,43 (12,53)	41,76 (11,55)	40,33 (10,95)	b/d	
Wskaźnik SF-6D, średnia (SD)		0,58 (0,07)/ N=510	0,59 (0,06)	0,58 (0,06)	0,57 (0,07)	b/d	
Parametr		Grupa badana (chorzy ogółem)			Grupa kontrolna		
Liczba chorych		596			1 115		
Choroby współ- istniejące, n (%)	Zaburzenia sercowo- naczyniowe	Nadciśnienie	174 (29,2)			377 (33,8)	
		Dusznicza	9 (1,5)			93 (8,3)	
		Zawał mięśnia sercowego	6 (1,0)			50 (4,5)	
		Udar	13 (2,2)			38 (3,4)	
	Choroby płuc	Zapalenie oskrzeli i rozedma płuc	6 (1,0)			13 (1,2)	
		Astma	51 (8,6)			167 (15,0)	

BSRBR (publikacje Saad 2010 i Saad 2010a)				
	Zaburzenia endokrynologiczne	POChP	26 (4,4)	98 (8,8)
		Cukrzyca	32 (5,4)	81 (7,3)
		Nadczynność tarczycy	8 (1,3)	44 (3,9)
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Choroba wrzodowa	41 (6,9)	75 (6,7)
		Choroba wątroby	28 (4,7)	23 (2,1)
		Choroba nerek	12 (2,0)	31 (2,8)
	Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego	Choroba demielinizacyjna	0 (0,0)	7 (0,6)
		Padaczka	15 (2,5)	18 (1,6)
		Depresja	114 (19,1)	195 (17,5)
	Przebyte nowotwór złośliwy		13 (2,2)	71 (6,4)
Liczba chorób współistniejących, n (%)	0	221 (37,1)	319 (28,6)	
	1	183 (30,7)	377 (33,8)	
	>1	193 (32,4)	419 (37,6)	
Parametr		Grupa badana		
Liczba chorych		596		
Wynik w domenach kwestionariusza SF-36, średnia (SD)	Funkcjonowanie fizyczne		27,43 (23,61)/ N=537	
	Ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego		24,33 (26,34)/N=541	
	Dolegliwości bólowe		26,09 (19,83)/N=550	
	Ogólne poczucie zdrowia		28,44 (18,26)/N=543	
	Witalność		25,75 (20,06)/N=541	
	Funkcjonowanie społeczne		36,43 (25,22)/N=546	
	Ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych		47,47 (35,97)/N=546	
	Poczucie zdrowia psychicznego		53,68 (20,72)/N=540	
<b>INTERWENCJA</b>				
<p><b>Grupa badana:</b> ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień podawany w postaci podskórnych iniekcji;</p> <p><b>Grupa kontrola (1):</b> etanercept w dawce 50 mg na tydzień lub w dawce 25 mg dwa razy na tydzień podawany w postaci podskórnych iniekcji;</p>				

### BSRBR (publikacje Saad 2010 i Saad 2010a)

**Grupa kontrolna (2):** infliksymab w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0, 2., 6. i 8., a następnie co 8 tygodni podawany w postaci podskórnych iniekcji. Odnotowano, że 78% chorych otrzymywało infliksymab w dawce rekomendowanej dla RZS wynoszącej 3 mg/kg, reszta chorych przyjmowała pełną dawkę 5 mg/kg;

**Grupa kontrolna (3):** ksLMPCh

**Leczenie wspomagające:** zalecano podawanie infliksymabu w skojarzeniu z MTX;

### PUNKTY KOŃCOWE

#### Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- \* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR;
- \* remisja choroby;
- \* jakość życia;
- \* wskaźnik DAS-28;
- \* profil bezpieczeństwa.

#### Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- \* wyniki przedstawione łącznie dla wszystkich grup stosujących inhibitory TNF (z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych występujących z zerową częstością);
- \* nie uwzględniono z rejestru *BSRBR* danych przedstawionych dla chorych z grupy kontrolnej, która obejmowała chorych na aktywne RZS;
- \* wyniki cząstkowe dla krótszych okresów obserwacji niż najdłuższy dostępny okres obserwacji w danej publikacji tj. 18 miesięcy w przypadku publikacji *Saad 2010* i 6 miesięcy w przypadku publikacji *Saad 2010a* (w analizie uwzględniano tylko wyniki dostępne dla najdłuższych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego). Punkty końcowe, analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, do których należy ŁZS;
- \* wyniki nieodnoszące się do kluczowych efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i niespełniające kryteriów włączenia zdefiniowanych w rozdziale 3.3.3 (tzn. nie ekstrahowano danych odnoszących się do parametrów laboratoryjnych (np. wyników dotyczących stężenia hialuronianu, metaloproteinazy, receptora TNF, miostatyny, ESR), danych odnoszących się do korelacji wyników, czynników predykcyjnych, wzorców leczenia, wytrwałości w stosowaniu leków i czynnikach na nią wpływających (ang. *persistence*), erozji kości, proliferacji błony maziowej, wysięku błony maziowej czy oceny ultrasonograficznej stawów).

\* dane dot. statusu zatrudnienia zebrano dla 77,8% chorych

\*\* przystosowany do użytku brytyjskiego

& stężenie białka C-reaktywnego >20 mg/litr lub szybkość sedimentacji erytrocytów > 28 mm/godzinę

## 12.7.2.2. Rejestr GISEA

### GISEA (publikacja Iannone 2014, Iannone 2016)

#### METODYKA

**Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne (z uwagi na kryteria włączenia badań dla chorych z populacji B, w ramach niniejszej analizy z publikacji Iannone 2014 uwzględniono wyniki jedynie dla podgrupy chorych z wielostawowym ŁZS – u chorych z kilkustawowym ŁZS aktywność choroby była zdecydowanie niższa i chorzy ci nie mogliby spełniać kryteriów włączenia do Programu lekowego, dla tej grupy chorych przedstawiono jedynie dane demograficzne. Z publikacji Iannone 2016 uwzględniono wyniki przedstawione dla populacji ogólnej, zaprezentowane osobno dla grup stosujących ADA, ETA lub INF – wyniki przedstawione łącznie dla wszystkich inhibitorów TNF nie zostały uwzględnione w raporcie)**

**Przydział chorych do grup:** do badania kolejno włączono chorych z zapaleniem stawów obwodowych z rejestru GISEA (rejestr monitorujący chorych z RZS, ŁSZ oraz zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy stosują leki biologiczne), którzy uprzednio nie stosowali leków z grupy inhibitorów TNF. Selekcję chorych prowadzono od 2003 do 2011 roku. Chorych podzielono na 3 grupy w zależności od stosowanej terapii: ADA, ETA lub INF;

**Opis utraty chorych z badania:** z 328 chorych włączonych do badania utracono łącznie 107 (32,6%) chorych, w tym:

- \* z grupy z wielostawowym ŁZS: 73 (34,3%) z 213 chorych;
- \* z grupy z kilkustawowym ŁZS: 34 (29,6%) z 115 chorych;

**GISEA (publikacja *Iannone 2014, Iannone 2016*)**

**Skala NOS:** wersja dla badań kohortowych;

Dobór próby: \*\*\*\*;

Porównywalność: \*\*;

Punkt końcowy: \*\*\*.

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIIB;

**Sponsor:** Gruppo Italiano Studio Early Arthritis;

**Liczba ośrodków:** 3; 3 kliniki reumatologiczne w miejscowościach Bari, Foggia i Siena (Włochy);

**Okres obserwacji:** do 24 miesięcy (publikacja *Iannone 2014*) i do 48 miesięcy (publikacja *Iannone 2016*);

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

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- zdiagnozowana obwodowa postać ŁZS wg kryteriów CASPAR ; w badaniu wydzielono podgrupę chorzy z postacią kilkustawową i wielostawową (punkt odcięcia przyjęto jako obecność  $\geq 5$  stawów zajętych chorobowo);
- aktywna choroba zdefiniowana jako wskaźnik DAS-28 wynoszący  $\geq 3,2$  oraz obecność co najmniej 3 obrzękniętych i tkliwych stawów;
- niepowodzenie terapii z zastosowaniem co najmniej 2 ksLMPC<sub>h</sub>, w tym metotreksatem w dawce 15 mg/tydzień, sulfasalazyną w dawce 2 g/dzień, cyklosporyną w dawce 3 mg/kg/dobę i leflunomid w dawce 20 mg/dobę stosowanych przez 3 miesiące;
- brak zastosowania wcześniej terapii inhibitorami TNF.

**Kryteria wykluczenia:**

- osiowa postać ŁZS stwierdzona na podstawie diagnostyki obrazowej stanu zapalnego dolnego odcinka pleców oraz kości krzyżowej wykazanego w czasie badań obrazowych (zmodyfikowane, nowojorskie kryteria służące do diagnozowania ZZSK);
- wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF w pierwszej linii leczenia.

**Dane demograficzne (publikacja *Iannone 2014*)**

Parametr	Podgrupa z wielostawowym ŁZS			Podgrupa z kilkustawowym ŁZS		
	ADA±k sLMPC h	ETA±k sLMPC h	INF±ks LMPCh	ADA±k sLMPC h	ETA±k sLMPC h	INF±ks LMPCh
Liczba chorych	67	96	50	37	54	24
Mężczyźni, n (%)	19 (28,4)	33 (34,4)	16 (32,0)	20 (54,1)	25 (46,3)	16 (66,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	47,7 (11)	50,6 (12)	48,7 (13)	43,7 (12)	48,3 (14)	45,5 (14)
Liczba chorych zrekrutowanych w latach 2003-2008, n (%)	29 (43,3)	55 (57,3)	39 (78,0)	14 (37,8)	29 (53,7)	17 (70,8)
Liczba chorych zrekrutowanych w latach 2009-2011, n (%)	38 (56,7)	41 (42,7)	11 (22,0)	23 (62,2)	25 (46,3)	7 (29,2)
Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	5,9 (6)	4,6 (5)	6,7 (7)	3,4 (3)	5,1 (6)	6,5 (8)
ESR, średnia (SD) [mm/godz.]	22 (20)	28 (23)	30 (24)	19 (19)	20 (14)	23 (20)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]	1,3 (2,5)	1,4 (2,1)	1,6 (3,3)	1,7 (1,9)	1,1 (1,7)	2,5 (6,8)
Stężenie CRP >1 mg/dl, n (%)	19 (28,4) <sup>a</sup>	36 (37,5)	20 (40,0)	7 (18,9) <sup>b</sup>	11 (20,4) <sup>c</sup>	8 (33,3)
Wskaźnik DAS-28, średnia (SD)	4,8 (1,3)	5,2 (1,3)	5,4 (1,3)	3,5 (0,8)	3,7 (0,8)	3,8 (1,0)
Wynik kwestionariusza HAQ, średnia (SD)	1,2 (0,7)	1,3 (0,7)	1,3 (0,8)	0,6 (0,6)	0,8 (0,6)	0,3 (0,4)



GISEA (publikacja <i>lannone 2014, lannone 2016</i> )							
Wynik w skali PASI, średnia (SD)		6,3 (11)	7,2 (5,6)	7,2 (4,1)	4,9 (2,2)	2,8 (1,6)	6,2 (0,9)
Leczenie wspomagające, n (%)	Prednizon	33 (49,3)	54 (56,3)	24 (48,0)	18 (48,6)*	26 (48,1)*	10 (41,7)*
	ksLMPCh	46 (68,7) <sup>d</sup>	46 (47,9)	33 (66,0)	24 (64,9)*	29 (53,7)*	13 (54,2)*
Dane demograficzne (publikacja <i>lannone 2016</i> )							
Parametr	Chorzy ogółem						
	ADA	ETA	INF				
Liczba chorych	139	197	84				
Mężczyźni, n (%)	54 (38,8)	75 (38,1)	34 (40,5)				
Wiek, mediana (zakres) [lata]	46 (18; 72)	51 (16; 81)	50 (16; 77)				
Czas trwania ŁZS, mediana (zakres) [lata]	3,3 (0,8; 37)	3,0 (0,3; 35)	4,5 (0,4; 39)				
Stężenie CRP >1 mg/dl, n (%)	28 (20,1) <sup>i</sup>	53 (26,9) <sup>j</sup>	29 (34,5) <sup>k</sup>				
ESR, mediana (zakres) [mm/godz.]	13 (2; 90)	16 (2; 97)	22 (2; 90)				
Stężenie CRP, mediana (zakres) [mg/l]	0,3 (0,1; 12)	0,4 (0,1; 14)	0,5 (0,1; 10)				
Liczba tkliwych stawów (0-68), mediana (zakres)	7 (1; 57)	7 (1; 59)	8 (1; 47)				
Liczba obrzękniętych stawów (0-66), mediana (zakres)	1 (0; 42)	1 (1; 36)	2 (1; 33)				
Wskaźnik DAS-28, mediana (zakres)	4,1 (1,4; 7,1)	4,2 (1,6; 8,6)	4,8 (1,8; 8,4)				
Wynik kwestionariusza HAQ, mediana (zakres)	1,12 (0,1; 2,75)	1,12 (0,1; 3,0)	1,25 (0,1; 3,0)				
Ocena nasilenia bólu w skali VAS, mediana (zakres)	60 (10; 100)	70 (10; 100)	70 (10; 100)				
Aktywność choroby oceniana przez chorego w skali VAS, mediana (zakres)	60 (10; 100)	70 (10; 100)	70 (10; 100)				
Wynik w skali PASI, mediana (zakres)	1,2 (0; 47)	0,8 (0; 18)	6,3 (0; 14)				
Leczenie wspomagające	Prednizon, n (%)	67 (48,2) <sup>e</sup>	102 (51,8)	35 (41,7) <sup>g</sup>			
	Prednizon, mediana (zakres) [mg/dobę]	5,0 (2,5; 10)	5,0 (2,5; 15)	5,0 (2,5; 25)			
	LMPCh, n (%)	87 (62,6) <sup>f</sup>	106 (53,8)	52 (61,9) <sup>h</sup>			
INTERWENCJA							
<p><b>Grupa badana:</b> ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień podawany w postaci podskórnych iniekcji;  <b>Grupa kontrolna (1):</b> etanercept w dawce 50 mg na tydzień podawany w postaci podskórnych iniekcji;  <b>Grupa kontrolna (2):</b> infliksymab w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0, 2., 6., a następnie co 8 tygodni podawany w postaci podskórnych iniekcji.  <b>Leczenie wspomagające:</b> w czasie terapii choroby mogli stosować leczenie wspomagające (prednizon lub ksLMPCh).</p>							
PUNKTY KOŃCOWE							

**GISEA (publikacja *Iannone 2014*, *Iannone 2016*)**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR;
- remisja choroby;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- z publikacji *Iannone 2014* nie uwzględniono danych dla chorych z kilkustawowym ŁZS (uwzględniono wyniki jedynie dla podgrupy chorych z wielostawowym ŁZS oraz dane przedstawione ogółem jeśli wyniki dla grupy chorych z wielostawowym ŁZS nie były dostępne dla danego punktu końcowego) – u chorych z kilkustawowym ŁZS aktywność choroby była zdecydowanie niższa i chorzy ci nie mogliby spełniać kryteriów włączenia do *Programu lekowego* (zgodnie z kryteriami włączenia badań do analizy w rozdziale 3.3.3),
- z publikacji *Iannone 2016* nie uwzględniono danych które przedstawione łącznie dla wszystkich inhibitorów TNF (w raporcie uwzględniono wyniki przedstawione dla populacji ogólnej, zaprezentowane osobno dla grup stosujących ADA, ETA lub INF);
- wyniki cząstkowe dla krótszych okresów obserwacji niż najdłuższy dostępny w danej publikacji (24 miesiące w przypadku publikacji *Iannone 2014* i 48 miesięcy w przypadku publikacji *Iannone 2016*) (w analizie uwzględniano tylko wyniki dostępne dla najdłuższych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego). Punkty końcowe, analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, do których należy ŁZS;
- wyniki nieodnoszące się do kluczowych efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i niespełniające kryteriów włączenia zdefiniowanych w rozdziale 3.3.3 (tzn. nie ekstrahowano danych odnoszących się do parametrów laboratoryjnych (np. wyników dotyczących stężenia hialuronianu, metaloproteinazy, receptora TNF, miostatyny, ESR), danych odnoszących się do korelacji wyników, czynników predykcyjnych, wzorców leczenia, wytrwałości w stosowaniu leków i czynnikach na nią wpływających (ang. *persistence*), erozji kości, proliferacji błony maziowej, wysięku błony maziowej czy oceny ultrasonograficznej stawów).

\*przyjęto, że w publikacji podano odsetki, gdyż wskazane wartości przekraczają wartość N

<sup>a</sup> w badaniu podano odsetek 31%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>b</sup> w badaniu podano odsetek 23%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>c</sup> w badaniu podano odsetek 21%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>d</sup> w badaniu podano odsetek 70%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>e</sup> w badaniu podano odsetek 50%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>f</sup> w badaniu podano odsetek 64%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>g</sup> w badaniu podano odsetek 43%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>h</sup> w badaniu podano odsetek 64%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>i</sup> w badaniu podano odsetek 23%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>j</sup> w badaniu podano odsetek 28%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>k</sup> w badaniu podano odsetek 37%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

### 12.7.2.3. Cantini 2008

Badanie Cantini 2008		
METODYKA		
<p><b>Badanie obserwacyjne, prospektywne, kliniczno-kontrolne, jednośrodkowe (ze względu na kryteria włączenia do analizy, w raporcie uwzględniono jedynie dane dla chorych na ŁZS, u których zaprzestano terapii LMPCh)</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do badania włączono chorych na ŁZS oraz RZS w okresie od stycznia 2000 r. do grudnia 2005 r.;</p> <p><b>Ocena w skali NOS (wersja dla badań kliniczno-kontrolnych):</b>            Dobór próby: ****;            Porównywalność: **;            Ekspozycja: **;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d; autorzy badania przedstawili jedynie informacje wskazujące, iż pierwotnie zidentyfikowano 388 chorych na ŁZS, w tym 256 chorych wymagających stosowania leków drugiego rzutu, spośród których wykluczono 5 (2,0%) chorych spełniających kryteria wykluczenia z badania. Spośród 251 chorych z badania utracono 9 (3,6%) chorych, u których konieczne było przerwanie leczenia oraz 6 (2,4%) chorych, których utracono z okresu obserwacji. W związku z powyższym w analizie uwzględniono 236 chorych na ŁZS. W tym samym czasie zidentyfikowano 285 chorych na RZS, spośród których wykluczono 7 (2,5%) chorych, którzy wymagali zaprzestania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 10 (3,5%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji. W związku z powyższym w analizie uwzględniono 268 chorych na RZS;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> III E;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1, Oddział Reumatologiczny Szpitala w Prato (Włochy);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> ogółem 6 lat, okres obserwacji populacji chorych na ŁZS po zaprzestaniu leczenia bLMPCh wynosił średnio 19 (SD: 4,3) mies.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* chorzy z obwodową postacią ŁZS wymagający stosowania leków drugiego rzutu;</li> <li>* chorzy spełniający kryteria ACR (zmodyfikowane w 1987 r.) dot. RZS.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* ból kręgosłupa o podłożu zapalnym stwierdzony na początku lub w trakcie przebiegu choroby;</li> <li>* chorzy spełniający zmodyfikowane nowojorskie kryteria diagnostyczne dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa;</li> <li>* chorzy z przeciwwskazaniami do stosowania tradycyjnych LMPCh i inhibitorów TNF.</li> </ul>		
Dane demograficzne <sup>132</sup>		
Parametr	Grupa badana (chorzy na ŁZS)	Grupa kontrolna (chorzy na RZS)
Liczba chorych	236	268
Mężczyźni, n (%)	134 (56,8)	93 (34,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	45 (12,4)	48 (10,3)

<sup>132</sup> w badaniu nie przedstawiono danych demograficznych dla chorych, którzy zaprzestali stosowania LMPCh (N=73 chorych)

Badanie <i>Cantini</i> 2008			
Czas trwania choroby, średnia (SD) [mies.]	13 (7,1)	10 (8,2)	
Ocena nasilenia zmęczenia na skali VAS (0-100 mm), średnia (SD)	54 (15,8)	61 (12,7)	
Ocena nasilenia bólu na skali VAS (0-100 mm), średnia (SD)	62 (11,4)	68 (9,6)	
Szttywność poranna stawów, średnia (SD) [min.]	123 (34,2)	144 (45,3)	
Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)	7 (3,2)	9 (2,3)	
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	6 (3,1)	7 (3,3)	
ESR, średnia (SD) [mm/godz.]	38 (25,4)	45 (18,3)	
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]	3,1 (2,3)	3,9 (3,2)	
Zapalenie palców, n (%)	46 (19,5)	0 (0,0)	
Zapalenie przyczepów ścięgnistych / pochewki ścięgna, n (%)	74 (31,4)	12 (4,5)	
Zmiany pozastawowe, n (%)	18 (7,6)	10 (3,7)	
Terapie, n (%)	Metotreksat	121 (51,3)	198 (73,9)
	Metotreksat + cyklosporyna A	39 (16,5)	0 (0,0)
	Inhibitory TNF	76 (32,2)	70 (26,1)
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> interwencję badaną stanowiło zaprzestanie leczenia LMPCh.</p> <p>Zgodnie z protokołem badania od stycznia 2003 r. do grudnia 2005 r. u chorych zaprzestawano stosowania leczenia, w momencie uzyskania przez nich remisji klinicznej (ocenianej na podstawie zmodyfikowanych kryteriów ACR) trwającej co najmniej 4 miesiące. W przypadku nawrotu choroby u chorych wznawiano ten sam schemat leczenia, jaki otrzymywali przed zaprzestaniem terapii. Przed 2003 r. u chorych z nawrotem, który wystąpił po remisji choroby do uprzednio stosowanego leczenia dodawano kortykosteroidy.</p> <p><u>Uprzednio stosowane terapie:</u></p> <p>Chorzy na ŁZS z zapaleniem jednego lub kilku stawów byli początkowo leczeni byli za pomocą NLPZ i leków działających miejscowo na naciekające zmiany, kiedy było to wskazane. Kortykosteroidy w niskich dawkach podawane w krótkim czasie stosowane były u chorych z zapaleniem kilku stawów opornych na leczenie. Chorym niereagującym na leczenie podawano dodatkowo, oprócz NLPZ, metotreksat w dawce 10-15 mg/tydzień przez co najmniej 6 miesięcy.</p> <p>Przed rokiem 2003, w przypadku niepowodzenia leczenia, do terapii metotreksatem dodawano cyklosporynę A w dawce 3-5 mg/kg/dobę. Zmiany terapii na cyklosporynę A dokonywano w przypadku nietolerancji metotreksatu, przy czym dopuszczalne było stosowanie kortykosteroidów w przypadku oporności na leczenie. U chorych na ŁZS z zapaleniem wielostawowym zaplanowano rozpoczęcie terapii metotreksatem w skojarzeniu z NLPZ w momencie postawienia diagnozy. Chorzy niereagujący na leczenie byli leczeni według tego samego schematu terapeutycznego jak opisany powyżej.</p> <p>Od 2003 r. we Włoszech dopuszczono do obrotu INF i ETA u chorych na ŁZS. W związku z tym u chorych, którzy nie odpowiadali na leczenie metotreksatem w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklosporyną A zmieniono leczenie na metotreksat w skojarzeniu z INF lub ETA. W przypadku nietolerancji metotreksatu, stosowano monoterapię jednym z inhibitorów TNF.</p> <p>Chorzy na RZS otrzymywali metotreksat w dawce 10-15 mg/tydzień razem z NLPZ i kortykosteroidami w niskich dawkach. W 2000 r., po uzyskaniu dopuszczenia do obrotu inhibitorów TNF w terapii RZS we Włoszech, u chorych niereagujących na leczenie metotreksatem dodawano do schematu terapeutycznego INF, ETA, a później ADA.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<b>Uwzględnione punkty końcowe:</b>			

**Badanie Cantini 2008**

- \* częstość występowania remisji choroby;
- \* czas do wystąpienia remisji choroby.

**Nieuwzględnione punkty końcowe:**

- \* wyniki dla chorych na RZS;
- \* wyniki dotyczące chorych przed zaprzestaniem leczenia LMPCh oraz dla kontynuujących leczenie oraz tych którzy zaprzestali terapię ksLMPCh, gdyż nie dotyczą one populacji docelowej;
- \* wyniki dotyczące oceny związku pomiędzy remisją a cechami demograficznymi, jak np. płeć, wiek itp.

## 12.7.3. Badania jednoramienne eksperymentalne

### 12.7.3.1. Hellman 2019

Badanie Hellman 2019		
METODYKA		
<p><b>Badanie eksperymentalne, prospektywne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe (w badaniu uwzględniono także grupę zdrowych ochotników, jednak ze względu na kryteria włączenia badań do raportu, w niniejszej analizie nie przedstawiono wyników dla tej grupy)</b></p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, łącznie z badania utracono 2 (10,0%) z 20 chorych z powodu braku poprawy po zastosowaniu leczenia;</p> <p><b>Skala NICE :</b> 7/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID;</p> <p><b>Sponsor:</b> badanie zostało wsparte przez Szwedzką Radę ds. Badań Naukowych (ang. <i>Swedish Research Council</i>), Szwedzką Radę ds. Badań Naukowych Formas i Torsten (ang. <i>Swedish Research Council Formas, and the Torsten</i>) oraz Fundację Ragnar Söderberg (ang. <i>Ragnar Söderberg Foundations</i>). Firma AbbVie dostarczyła adalimumab do badania;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 6 ośrodków w Szwecji;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 tygodni;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p=0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* wiek <math>\geq 18</math>. r.ż.;</li> <li>* chorzy na wielostawowe ŁZS;</li> <li>* chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF<math>\alpha</math>;</li> <li>* zdiagnozowane ŁZS wg kryteriów CASPAR, o wysokiej aktywności zapalnej, definiowane jako spełniające kryteria włączenia do leczenia inhibitorami TNF zgodnie z wytycznymi Szwedzkiego stowarzyszenia reumatologicznego (wysoka aktywność choroby i zapalenie wielostawowe (cztery lub więcej obrzęknięte stawy) lub zapalenie palców oraz zwiększony ESR lub CRP, a także niepowodzenie wcześniejszej terapii NLPZ/miejscowymi sterydami i 1 z ksLMPCh (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, sole złota, cyklosporyna);</li> <li>* ujemny wynik tekstu na obecność czynnika reumatoidalnego;</li> <li>* ujemny wynik testu na obecność anty-CCP (przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi);</li> <li>* obecność zmian łuszczykowych ze stanem zapalnym; które można poddać biopsji;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* inne choroby skóry, stany zapalne skóry.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (ADA $\pm$ ksLMPCh)	
Liczba chorych	20	
Mężczyźni, n (%)	10 (50,0)	
Wiek mężczyzn, średnia (SD) [lata]	55,0 (10,4)	
Wiek kobiet, średnia (SD) [lata]	56,2 (13,7)	
Obecność zapalenia palców (palce u rąk), n (%)	Ostre	7 (35,0)
	Przewlekłe	1 (5,0)
Obecność zapalenia palców (palce u nóg), n (%)	Ostre	6 (30,0)
	Przewlekłe	6 (30,0)

Badanie Hellman 2019		
Czas od pojawienia się łuszczycy, średnia (SD) [lata]		21,7 (13,8)
Czas od pojawienia się ŁZS, średnia (SD) [lata]		14,3 (8,3)
Obecność zapalenia przyczepów ścięgnistych, n (%)		9 (45,0)
Leki stosowane na początku badania, n (%)	ksLMPCh	18 (90,0)
	MTX	15 (75,0)
	NLPZ	8 (40,0)
Obecność łuszczycy, n (%)		20 (100,0)
Obecność łuszczycy paznokci, n (%)		15 (75,0)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)		12,9 (11,4)
Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)		9,2 (5,1)
Wynik w skali PASI, średnia (SD)		6,55 (6,14)
Wynik w skali SAPASI, średnia (SD)		122 (123)
Wynik w skali DAPASI, średnia (SD)		32,1 (16,6)
Wskaźnik Leed, średnia (SD)		1,05 (1,7)
MDA, n (%)		1 (5,0)
Nasilenie choroby oceniane przez lekarza w skali PGA (skala VAS), średnia (SD)		59,4 (17,9)
Nasilenie choroby oceniane przez chorego (skala VAS), średnia (SD)		43,7 (23,8)
Ocena bólu przez chorego (skala VAS), średnia (SD)		43,7 (23,4)
Ogólna ocena skóry przez chorego (skala VAS), średnia (SD)		42,7 (30,1)
Wynik HAQ, średnia (SD)		0,61 (0,47)
Stężenie hialuronianu, średnia (SD) [µg/ml]		57,0 (73,3)
ESR, średnia (SD) (mm/godz.)		22,8 (23,7)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]		11,2 (11,7)
Stężenie metaloproteinazy-3, średnia (SD) (ng/l)		22,4 (14,9)
Stężenie MMP-9, średnia (SD) (ng/l)		101 (94,3)
Stężenie receptora TNFR-1, średnia (SD) (ng/l)		2,14 (0,69)
Stężenie ICAM-1 <sup>133</sup> , średnia (SD) (ng/l)		100 (24,2)
Stężenie miostatyny, średnia (SD) (ng/l)		23,8 (8,74)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> adalimumab w postaci iniekcji podskórnych w dawce 40 mg podawany co 2 tyg. zgodnie ze standardową procedurą. Chorzy otrzymali instrukcje dotyczące samodzielnych iniekcji; pierwszy zastrzyk ADA został wykonany przez pielęgniarkę.</p>		

<sup>133</sup> cząsteczka adhezji międzykomórkowej

### Badanie Hellman 2019

**Leczenie wspomagające:** dozwolone było stosowanie LMPCh w stałej dawce w czasie 4 tyg. poprzedzających włączenie do badania i/lub doustnych NLPZ i kortykosteroidów w stałej dawce w czasie 2 tygodni poprzedzających włączenie do badania.

#### PUNKTY KOŃCOWE

##### Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- \* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;
- \* odpowiedź na leczenie w skali PASI;
- \* jakość życia;
- \* aktywność choroby;
- \* zapalenie przyczepów ścięgniętych;
- \* zapalenie palców;
- \* liczba obrzękniętych i tkliwych stawów;
- \* ocena zmian łuszczykowych;
- \* nasilenie bólu;
- \* stężenie CRP.

##### Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- \* wyniki nieodnoszące się do kluczowych efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i niespełniające kryteriów włączenia zdefiniowanych w rozdziale 3.3.3 (tzn. nie ekstrahowano danych odnoszących się do parametrów laboratoryjnych (np. wyników dotyczących stężenia hialuronianu, metaloproteinazy, receptora TNF, miostatyny, ESR), danych odnoszących się do korelacji wyników, czynników predykcyjnych, wzorców leczenia, wytrwałości w stosowaniu leków i czynnikach na nią wpływających (ang. *persistence*), erozji kości, proliferacji błony maziowej, wysięku błony maziowej czy oceny ultrasonograficznej stawów);
- \* wyniki które nie zostały przedstawione dla podgrup o kluczowym znaczeniu dla wniosku np. w zależności od stężenia hialuronianu (w raporcie uwzględniono wyniki przedstawione dla ogólnej populacji chorych oraz wyniki przedstawione w podgrupach o kluczowym znaczeniu dla wniosku (np. dane dla podgrupy chorych niestosujących uprzednio inhibitorów TNF, jeśli dla danego punktu końcowego dane te były dostępne czy dane przedstawione w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od aktywności choroby na początku badania);
- \* wyniki przedstawione w badaniu dla grupy zdrowych ochotników.

### 12.7.3.2. ACCLAIM

#### ACCLAIM (publikacja Gladman 2010)

##### METODYKA

**Badanie jednoramienne, interwencyjne, prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy IIIb (z uwagi na kryteria włączenia i wykluczenia badań, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono wyników z publikacji Gladman 2010 przedstawionych dla chorych uczestniczących w badaniu ADEPT oraz podgrupy chorych z badania ACCLAIM stosujących wcześniej inhibitory TNF – dla tych grup przedstawiono jedynie dane demograficzne)**

**Przydział chorych do grupy:** do badania włączono 127 chorych w okresie od kwietnia 2006 roku do kwietnia 2007 roku; po zatwierdzeniu protokołu badania i uzyskaniu pisemnej zgody uczestników badania wszyscy chorzy zostali przydzieleni do grupy przyjmującej ADA;

**Opis utraty chorych z badania:** wśród 127 chorych włączonych do badania utracono łącznie 3 (2,4%) chorych, w tym 1 (0,8%) chorego z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 1 (0,8%) chorego z powodu naruszenia protokołu i nieprawidłowych wyników oraz 1 (0,8%) chorego z powodu nieprzebrzegania zaleceń;

**Ocena NICE:** 7/8 (w opisie badania nie znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno);

**Klasyfikacja AOTMiT:** IID;

**Sponsor:** Abbott;

**Liczba ośrodków:** 24 ośrodki w Kanadzie; Udział chorych w zależności od prowincji: Alberta - 11 (8,7%), Kolumbia Brytyjska - 14 (11,0%), Manitoba - 9 (7,1%), Nowa Fundlandia - 16 (12,6%), Nowa Szkocja - 7 (5,5%), Ontario - 57 (44,9%) i Quebec, 13 (10,2%);



ACCLAIM (publikacja Gladman 2010)			
<p><b>Okres obserwacji:</b> 12 tygodni;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p=0,05</math> (poziom istotności statycznej dla zmian wewnątrz grupy (ang. <i>within-group</i>) pomiędzy punktem początkowym a 12 tygodniem był analizowany za pomocą rozkładu t-Studenta dla grup zależnych oraz zmiennych ciągłych);</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>			
POPULACJA			
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* wiek <math>18 \geq r. \dot{z}</math>;</li> <li>* czynne łuszczycowe zapalenie stawów wg kryteriów Moll'a i Wright'a, zdefiniowane jako <math>\geq 3</math> tkliwe lub <math>\geq 3</math> bolesne stawy pomimo stosowania standardowej terapii przeciwko ŁZS;</li> <li>* niezadowolająca odpowiedź lub nietolerancja terapii przeciw ŁZS zgodnie z definicją w ramach indywidualnych wymagań regionalnych lub wymagań prywatnego ubezpieczyciela dotyczących refundacji biologicznych inhibitorów TNF (ogólnie <math>\geq 3</math> lub <math>\geq 5</math> obrzękniętych lub tkliwych stawów pomimo terapii przeciwko ŁZS; kryteria zależne od regionu). Kryteria wyłącznie dla chorych, których nie dotyczył omówiony punkt obejmowały niezadowolającą odpowiedź na leczenie lub przeciwwskazanie/nietolerancję na co najmniej 2 wcześniej lub aktualnie stosowane LMPCh (w tym jeden z leków musiał stanowić metotreksat, wyjątek stanowiło przeciwwskazanie do stosowania metotreksatu).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* wcześniejsze stosowanie badanego leku, terapii skojarzonej metotreksat-leflunomid, cyklosporyny, takrolimusu, iniekcji śródstawowych lub dożylnych wlewów kortykosteroidów w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>* stosowanie infliksymabu i etanerceptu odpowiednio w czasie 8 i 3 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>* stosowanie fototerapii UVA, psoralenów lub innej miejscowej terapii w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania (dozwolone było stosowanie szamponów leczniczych i steroidów miejscowych o małej sile działania w obrębie dłoni, podszew stóp, pach i pachwin);</li> <li>* aktywne choroby skóry inne niż łuszczyca, które mogłyby utrudniać ocenę docelowych zmian;</li> <li>* stwierdzony z wywiadzie lub obecny aktualnie ostry stan zapalny stawów pochodzenia innego niż ŁZS;</li> <li>* stwierdzony w wywiadzie rak lub choroba limfoproliferacyjna;</li> <li>* niekontrolowana cukrzyca; niestabilna choroba niedokrwienna serca; zastoinowa niewydolność serca; aktywna choroba zapalna jelit; chroniczne owrzodzenie nóg; przebyty udar, pozytywny wynik testu serologicznego na obecność zapalenia wątroby typu B, pozytywny wynik testu na obecność HIV;</li> <li>* objawy neurologiczne sugerujące chorobę demielinizacyjną centralnego układu nerwowego;</li> <li>* stwierdzenie aktywnej lub utajonej gruźlicy, histoplazmozy lub listeriozy w wywiadzie;</li> <li>* wcześniejsza ekspozycja na prątki gruźlicy bez zastosowania odpowiedniej profilaktyki.</li> </ul>			
Dane demograficzne			
Parametr	ADA±ksLMPCh		
	Badanie ACCLAIM Chorzy ogółem	Badanie ACCLAIM Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF	Badanie ACCLAIM Chorzy stosujący wcześniej inhibitory TNF
Liczba chorych	127	90	37
Mężczyźni, n (%)	69 (54,3)	46 (51,1)	23 (62,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]	48,8 (10,7)	48,3 (11,1)	50,1 (9,7)
Rasa biała, n (%)	114 (89,8)	78 (86,7)	36 (97,3)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	90,5 (21,7)	87,5 (19,8)	97,6 (24,4)
Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	11,1 (8,8)	10,6 (8,6)	12,1 (9,3)
Czas trwania łuszczycy, średnia (SD) [lata]	21,1 (11,8)	19,5 (11,4)	24,8 (11,9)

<b>ACCLAIM (publikacja Gladman 2010)</b>					
Postać choroby wg kryteriów Moll'a i Wright'a, n (%)	Symetryczna wielostawowa	89 (70,1)	63 (70,0)	26 (70,3)	
	Asymetryczna kilkustawowa	22 (17,3)	20 (22,2)	2 (5,4)	
	Z dominującym zapaleniem stawów międzypaliczkowych dalszych	11 (8,7)	4 (4,4)	7 (18,9)	
	Osiowa przypominająca zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa	3 (2,4)	2 (2,2)	1 (2,7)	
	Okaleczająca	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Liczba tkliwych stawów (0-78), średnia (SD)		25,4 (16,4)	23,5 (16,7)	30,1 (15,0)	
Liczba obrzękniętych stawów (0-68), średnia (SD)		16,5 (10,9)	15,7 (10,8)	18,3 (11,3)	
Nasilenie choroby oceniane przez lekarza (0-100 mm na skali VAS), średnia (SD)		60,9 (20,8)	57,7 (21,7)	68,7 (16,1)	
Nasilenie choroby oceniane przez chorego (0-100 mm na skali VAS), średnia (SD)		58,2 (24,4)	53,7 (24,5)	69,3 (20,7)	
Ocena nasilenia bólu przez chorego (0-100 mm na skali VAS), średnia (SD)		55,9 (24,5)	51,0 (25,0)	67,7 (18,5)	
Wynik w skali PASI (0-72), średnia (SD)		11,7 (8,0)	10,0 (6,5)	14,3 (9,5)	
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]		1,3 (1,8)	1,3 (2,0)	1,5 (1,9)	
Wynik kwestionariusza HAQ-DI, średnia (SD)		1,1 (0,7)	1,0 (0,7)	1,3 (0,7)	
Stosowane uprzednio terapie, n (%)	Metotreksat		82 (64,6)	b/d	b/d
	ksLMPCh	0	0 (0,0)		
		1	28 (22,0)		
		2	43 (33,9)		
		3	22 (17,3)		
		≥ 4	34 (26,8)		
	Leki biologiczne	Ogółem	54 (42,5)		
		Etanercept	23 (18,1)		
		Infliksymab	16 (12,6)		
		Alefacept	9 (7,1)		
		Efalizumab	6 (4,7)		
	Terapia systemowa	Kortykosteroidy	17 (13,4)		
		Retinoidy	6 (4,8)		
	Fototerapia	UVB <sup>134</sup>	16 (12,6)		
		UVA i psoralen	2 (1,6)		
	Kortykosteroidy	56 (44,1)			

<sup>134</sup> promieniowanie ultrafioletowe typu B

ACCLAIM (publikacja Gladman 2010)					
	Leczenie miejscowe	Analogi witaminy D	24 (18,9)		
		Inne	6 (4,7)		
Leczenie wspomagające, n (%)	Metotreksat		56 (44,1)	b/d	b/d
	ksLMPCh	0	44 (34,6)		
		1	56 (44,1)		
		2	21 (16,5)		
		3	6 (4,7)		
		≥ 4	0 (0,0)		
	Leki biologiczne	Etanercept	-		
		Inflixymab	-		
		Alefacept	-		
		Efalizumab	-		
	Terapia systemowa	Kortykosteroidy	20 (15,7)		
		Retinoidy	0 (0,0)		
	Fototerapia	UVB	0 (0,0)		
		UVA i psoraleny	0 (0,0)		
	Leczenie miejscowe	Kortykosteroidy	24 (18,9)		
Analogi witaminy D		8 (6,3)			
Inne		17 (13,4)			
Parametr			Badanie ADEPT Chorzy ogółem		
Liczba chorych			151		
Mężczyźni, n (%)			85 (56,3)		
Wiek, średnia (SD) [lata]			48,6 (12,5)		
Rasa biała, n (%)			147 (97,4)		
Masa ciała, średnia (SD) [kg]			86,0 (20,6)		
Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]			9,8 (8,3)		
Czas trwania łuszczycy, średnia (SD) [lata]			17,2 (12,0)		
Postać choroby wg kryteriów Moll'a i Wright'a, n (%)	Symetryczna wielostawowa		97 (64,2)		
	Asymetryczna kilkustawowa		37 (24,5)		
	Z dominującym zapaleniem stawów międzypaliczkowych dalszych		15 (9,9)		
	Osiowa przypominająca zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa		1 (0,7)		
Okaleczająca		1 (0,7)			
Liczba tkliwych stawów (0-78), średnia (SD)			23,9 (17,3)		

<b>ACCLAIM (publikacja Gladman 2010)</b>	
Liczba obrzękniętych stawów (0-68), średnia (SD)	14,3 (12,2)
Nasilenie choroby oceniane przez lekarza (0-100 mm na skali VAS), średnia (SD)	53,8 (15,7)
Nasilenie choroby oceniane przez chorego (0-100 mm na skali VAS), średnia (SD)	47,1 (23,2)
Ocena nasilenia bólu przez chorego (0-100 mm na skali VAS), średnia (SD)	51,1 (21,4)
Wynik w skali PASI (0-72), średnia (SD)	7,4 (6,0)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]	1,4 (2,1)
Wynik kwestionariusza HAQ-DI, średnia (SD)	1,0 (0,6)
<b>INTERWENCJA</b>	
<p><b>Interwencja badana:</b> Adalimumab w postaci iniekcji podskórnych w dawce 40 mg podawany co 2 tyg</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> chorzy stosowali równocześnie z ADA przyjmowaną uprzednio standardową terapię przeciwreumatyczną;</p> <p>Dozwolone było jednoczesne stosowanie LMPCh, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, innych leków przeciw ŁZS, w tym prednizolonu w dawce równoważnej wynoszącej ≤ 10 mg/tydzień w stałych dawkach przez cały okres badania. W czasie trwania badania stosowanie cyklosporyny, takrolimusu lub innych inhibitorów kalcyneuryn, a także psoralenu, terapii UVA, leków badanych oraz żywych szczepionek było zabronione.</p> <p>Dozwolone było stosowanie szamponów leczniczych i steroidów miejscowych o małej sile działania w obrębie dłoni, podeszw stóp, pach i pachwin.</p>	
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>	
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;</li> <li>* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC;</li> <li>* odpowiedź na leczenie w skali PASI;</li> <li>* wskaźnik PsAJAI;</li> <li>* jakość życia;</li> <li>* zapalenie przyczepów ścięgniętych;</li> <li>* zapalenie palców;</li> <li>* ocena zmian łuszczycowych;</li> <li>* wynik kwestionariusza WLQ;</li> <li>* profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* wyniki z publikacji <i>Gladman 2010</i> przedstawione dla chorych uczestniczących w badaniu <i>ADEPT</i> oraz podgrupy chorych z badania <i>ACCLAIM</i> stosujących wcześniej inhibitory TNF (w raporcie uwzględniono wszystkie dostępne wyniki dla podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF oraz dane ogółem, jeśli dla danego punktu końcowego dane dla chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF nie były dostępne).</li> </ul>	

### 12.7.3.3. STEREO

<b>Badanie STEREO (publikacje Van den Bosch 2010 i Van den Bosch 2015)</b>
<b>METODYKA</b>
<b>Badanie eksperymentalne, prospektywne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe</b>

**Badanie STEREO (publikacje Van den Bosch 2010 i Van den Bosch 2015)**

**Opis utraty chorych z badania:** do 12. tygodnia badania spośród 442 chorych utracono łącznie 27 (6,1%) chorych<sup>135</sup>. W czasie całego okresu leczenia utracono 6 (1,4%) chorych z powodu niesatysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie oraz 26 (5,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Nie przedstawiono pozostałych powodów utraty chorych (w tym wycofania zgody na udział w badaniu, naruszenia protokołu, utraty z okresu obserwacji);

**Skala NICE:** 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);

**Klasyfikacja AOTMiT:** IID;

**Sponsor:** Abbott Laboratories;

**Liczba ośrodków:** 9 państw w Europie;

**Okres obserwacji:** maksymalnie 20 tygodni. Chorzy, którzy ukończyli 12-tygodniowy okres obserwacji mogli kontynuować leczenie ADA do 20. tygodnia;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- \* wiek  $\geq 18$ . r.ż.;
- \* aktywne łuszczykowe zapalenie stawów zdiagnozowane przez reumatologa;
- \*  $\geq 3$  obrzęknięte stawy i  $\geq 3$  tkliwe stawy;
- \* niesatysfakcjonująca odpowiedź lub brak tolerancji na  $\geq 1$  LMPCh (stosowany wcześniej lub obecnie);
- \* włączenie do badania zgodne z aktualnymi, krajowymi wytycznymi dotyczącymi stosowania inhibitorów TNF w leczeniu ŁZS;

**Kryteria wykluczenia:**

- \* wcześniejsze stosowanie jakiegokolwiek badanego leku w czasie 30 dni przed rozpoczęciem badania lub w czasie odpowiadającym 5-krotności okresu półtrwania produktu leczniczego, w zależności od tego, który okres był dłuższy;
- \* stosowanie etanerceptu w czasie  $\leq 3$  tygodni poprzedzających włączenie do badania;
- \* stosowanie infliksymabu w czasie  $\leq 2$  miesięcy poprzedzających włączenie do badania;
- \* stosowanej terapii skojarzonej MTX i leflunomidu w czasie  $\leq 4$  tygodni poprzedzających włączenie do badania;
- \* stosowanie cyklosporyny w skojarzeniu z dowolnym LMPCh w czasie  $\leq 4$  tygodni poprzedzających włączenie do badania;
- \* stosowanie fototerapii UVA, w tym z zastosowaniem psoralenów i UVA czasie  $\leq 2$  tygodni poprzedzających włączenie do badania;
- \* stwierdzone w wywiadzie zaburzenia reumatyczne inne niż ŁZS,
- \* niekontrolowane prawidłowo choroby, które mogą stwarzać ryzyko dla chorego, w tym cukrzyca i choroba niedokrwienna serca;
- \* stwierdzona w wywiadzie choroba demielinizacyjna lub objawy sugerujące obecność choroby demielinizacyjnej;
- \* aktywna gruźlica lub histoplazmoza;
- \* nowotwór złośliwy inny niż leczony rak płaskonabłonkowy lub podstawnkomórkowy skóry;
- \* dodatni wynik badań serologicznych na obecność wirusowego zapalenia wątroby typu B, typu C lub HIV;
- \* zakażenia wymagające hospitalizacji lub stosowania dożylnych antybiotyków w czasie 30 dni poprzedzających włączenie do badania lub wymagające podawania doustnych antybiotyków w czasie 14 dni poprzedzających włączenie do badania ;
- \* gruźlica utajona stwierdzona na podstawie próby tuberkulinowej, testu T-SPOT.®TB, badań radiograficznych klatki piersiowej lub stwierdzone w wywiadzie czynniki ryzyka jej wystąpienia, o ile nie rozpoczęto leczenia profilaktycznego przed podaniem pierwszej dawki ADA.

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (ADA $\pm$ ksLMPCh)
----------	----------------------------------

<sup>135</sup> 39% chorych kontynuowało leczenie  $\geq 12$ . tyg.

Badanie STEREO (publikacje Van den Bosch 2010 i Van den Bosch 2015)		
Liczba chorych		442
Mężczyźni, n (%)		221 (50,0)
Wiek, mediana (SD) [lata]		47,8 (11,5)
Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]		10,6 (8,2)
Czas trwania łuszczycy, średnia (SD) [lata]		19,4 (12,9)
Pozytywny wynik na obecność czynnika reumatoidalnego, n (%)		51 (11,5)*
Pozytywny wynik na obecność przeciwciał anti-CCP, n (%)		28 (6,3)
Pozytywny wynik na obecność HLA <sup>136</sup> -B2, n (%)		102 (23,1)*
Zapalenie palców, n (%)		131 (29,6)*
Zapalenie przyczepów ścięgniętych, n (%)		154 (34,8)*
Liczba obrzękniętych stawów (0-76), mediana (Q1; Q3)		8 (5; 13)
Stosowanie uprzednio inhibitorów TNF, n (%)		66 (14,9)
Leczenie wspomagające, n (%)	LMPCh	301 (68,1)
	Systemowa terapia glikokortykosteroidami	128 (29,0)*
Łuszczyca plackowata (w skali PGA), n (%)	Ogółem	366 (82,8)
	Nasilenie >łagodne	206 (56,3) / N=366
	Nasilenie łagodne do umiarkowanego	59 (16,1) / N=366
	Nasilenie umiarkowane	82 (22,4) / N=366
	Nasilenie umiarkowane do ciężkiego	46 (12,6) / N=366
	Nasilenie ciężkie	19 (5,2) / N=366
Wskaźnik NAPSII, n (%)	>0	259 (58,6)
	≥10	164 (37,1)
Wskaźnik DAS-28, średnia (SD)		4,93 (1,15)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> adalimumab w postaci iniekcji podskórnych w dawce 40 mg podawany co 2 tyg. przez 12 tygodni. Chorzy podawali sobie lek samodzielnie. Po 12 tygodniach badania chorzy mogli kontynuować leczenie ADA do 20 tygodnia, o ile lek nie był komercyjnie dostępny. Średni czas leczenia ADA wynosił 103 dni (mediana: 85 dni).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> Chorzy przyjmowali jednocześnie wcześniej stosowane leki przeciwreumatyczne. Chorzy mogli stosować LMPCh, NLPZ, doustne glikokortykosteroidy (w dawce nie przekraczającej dawki równoważnej 10 mg/dobę prednizonu), a także miejscową terapię przeciwłuszczycową jeżeli stosowano ją w stabilnej dawce.</p>		

**Badanie STEREO (publikacje Van den Bosch 2010 i Van den Bosch 2015)**

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- \* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;
- \* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC;
- \* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR;
- \* remisja choroby;
- \* jakość życia;
- \* aktywność choroby;
- \* liczba obrzękniętych i tkliwych stawów;
- \* ocena zmian łuszczycowych;
- \* nasilenie bólu;
- \* stężenie CRP;
- \* profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- \* wyniki nieodnoszące się do kluczowych efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i niespełniające kryteriów włączenia zdefiniowanych w rozdziale 3.3.3 (tzn. nie ekstrahowano danych odnoszących się do parametrów laboratoryjnych (np. wyników dotyczących stężenia hialuronianu, metaloproteinazy, receptora TNF, miostatyny, ESR), danych odnoszących się do korelacji wyników, czynników predykcyjnych, wzorców leczenia, wytrwałości w stosowaniu leków i czynnikach na nią wpływających (ang. *persistence*), erozji kości, proliferacji błony maziowej, wysięku błony maziowej czy oceny ultrasonograficznej stawów);
- \* wyniki które przedstawiono w innych podgrupach niż o kluczowym znaczeniu dla wnioskowania np. wyniki przedstawione w podgrupach chorych w zależności od statusu remisji w 12 tyg. (w raporcie uwzględniono wyniki przedstawione dla ogólnej populacji chorych oraz wyniki dane przedstawione w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od aktywności choroby na początku badania);
- \* dane dotyczące remisji choroby w zależności od spełnienia dodatkowych kryteriów.

\*odsetki nieznacznie różnią się od wskazanych przez autorów publikacji (<0,2%), nieznana jest przyczyna rozbieżności

## 12.7.4. Badania jednoramienne obserwacyjne

### 12.7.4.1. Behrens 2018

Behrens 2018 (publikacja Behrens 2018, Behrens 2016 <sup>137</sup> )				
METODYKA				
<p><b>Badanie obserwacyjne, jednoramienne, nieinterwencyjne, prospektywne<sup>138</sup>, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do badania włączono chorych, którzy rozpoczęli terapię ADA lub terapię skojarzoną ADA + MTX w ramach rutynowej praktyki klinicznej w okresie od sierpnia 2005 r. do stycznia 2013 r oraz spełniali odpowiednie kryteria początkowe;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z 1 684 chorych 359 (21,3%) utracono z badania oraz 472 (28,0%) chorych utracono z okresu obserwacji. Spośród 359 chorych z udokumentowaną przyczyną utraty z badania u 203 (56,5%) powodem utraty był brak skuteczności leczenia, u 48 (13,4%) chorych wystąpienie zdarzeń niepożądanych i brak skuteczności leczenia oraz u 105 (29,2%) chorych występowała inna, nieokreślona przyczyna utraty z badania;</p> <p><b>Ocena w skali NICE:</b> 7/8 (w opisie badania nie znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> n/o (w klasyfikacji nie uwzględniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego);</p> <p><b>Sponsor:</b> AbbVie (dawniej Abbott);</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 355 ośrodków (234 ośrodków reumatologicznych, 101 ośrodków dermatologicznych, 20 ośrodków praktyki ogólnej) w Niemczech;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 24 miesiące;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej – brak danych (w badaniu zastosowano statystykę opisową);</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>				
POPULACJA				
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>* czynne łuszczycowe zapalenie stawów zdiagnozowane przez lekarza;</li> <li>* kliniczne wskazanie do leczenia z inhibitorem TNF i brak przeciwwskazań do tej terapii;</li> <li>* aktywna postać choroby (DAS28 <math>\geq 3,2</math> pkt);</li> <li>* osiowa postać ŁZS lub <math>\geq 1</math> tkliwy lub obrzęknięty staw;</li> <li>* odpowiednie dane do obliczenia MDA, w tym kompletne dane dotyczące spełnienia kryteriów MDA w 6 miesiącu badania;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* b/d.</li> </ul>				
Dane demograficzne (publikacja Behrens 2016)				
Parametr	Osiowa postać ŁZS		Nieosiowa postać ŁZS	
	ADA	ADA + MTX	ADA	ADA + MTX
Liczba chorych	165	131	658	501
Mężczyźni, n (%)	89 (53,9)	73 (55,7)	350 (53,2)	242 (48,3)

<sup>137</sup> publikację Behrens 2016 uwzględniono jedynie w celu uzupełnienia danych w opisie metodyki badania Behrens 2018. W ramach analizy przedstawiono wyniki jedynie z publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy tj. Behrens 2018

<sup>138</sup> Jak wskazano w publikacji Behrens 2016 przeprowadzono retrospektywną analizę danych z badania prospektywnego



<b>Behrens 2018 (publikacja Behrens 2018, Behrens 2016<sup>137</sup>)</b>					
Wiek, średnia (SD) [lata]		49,8 (11,1)	49,5 (11,9)	49,8 (11,8)	49,2 (11,5)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		27,7 (5,7)	28,4 (5,6)	28,5 (5,3)	28,1 (5,3)
Pozytywny wynik na obecność czynnika reumatoidalnego, n (%)		12 (7,3) <sup>a</sup>	15 (11,5) <sup>b</sup>	43 (6,5) <sup>c</sup>	51 (10,2) <sup>d</sup>
Czas trwania łuszczy, średnia (SD) [lata]		19,7 (13,2)	19,9 (13,6)	19,1 (13,2)	16,8 (12,0)
Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]		10,6 (9,3)	10,2 (8,2)	9,4 (8,8)	8,9 (8,0)
Rodzaj zapalenia stawów w ŁSZ <sup>139</sup> , n (%)	Wielostawowe	85 (51,5)	86 (65,6)	376 (57,1)	326 (65,1)
	Mono/kilkustawowe	41 (24,8)	30 (22,9)	212 (32,2)	136 (27,1)
	Między palczkowe dalsze	54 (32,7)	34 (26,0)	178 (27,1)	98 (19,6)
	Osiowe	165 (100,0)	131 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Okaleczające	6 (3,6)	6 (4,6)	12 (1,8)	22 (4,4)
Liczba uprzednio stosowanych LMPCh, średnia (SD)		1,6 (1,1)	1,8 (0,9)	1,6 (1,0)	1,8 (0,9)
Stosowanie uprzednio MTX, n (%)		124 (75,2)	124 (94,7)	539 (81,9)	459 (91,6)
Terapia skojarzona oparta na glikokortykosteroidach	Ogółem, n (%)	46 (27,9) <sup>e</sup>	49 (37,4) <sup>f</sup>	224 (34,0) <sup>g</sup>	255 (50,9) <sup>h</sup>
	Równoważna dawka prednizolonu, średnia (SD), [mg/dobę]	8,6 (6,2)	7,8 (6,6)	9,2 (9,1)	6,6 (4,1)
Wskaźnik DAS28, średnia (SD)		4,4 (1,5)	4,8 (1,5)	4,7 (1,3)	4,7 (1,3)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)		8,0 (12,7)	8,7 (9,5)	8,5 (11,0)	8,7 (9,5)
Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)		15,4 (17,4)	15,5 (15,5)	16,1 (17,4)	12,9 (12,8)
Wynik oceny zmian docelowych, średnia (SD)		7,3 (4,3)	6,1 (4,5)	7,1 (3,9)	5,7 (4,1)
BSA, średnia (SD) [%]		10,6 (9,1)	9,4 (8,7)	11,0 (8,9)	8,0 (7,8)
Zapalenie przyczepów ścięgniowych, n (%)		58 (35,2)	62 (47,3)	164 (24,9)	143 (28,5)
Zapalenie palców, n (%)		70 (42,4)	55 (42,0)	292 (44,4)	232 (46,3)
<b>Dane demograficzne (publikacja Behrens 2018)</b>					
		<b>ADA</b>			
Liczba chorych		1 684			
Mężczyźni, n (%)		832 (49,4)			
Wiek, średnia (SD) [lata]		50,0 (11,5)			
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		28,6 (5,6)			
Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]		9,5 (8,6)			
Czas trwania łuszczy, średnia (SD) [lata]		18,1 (13,2)			

<sup>139</sup>u chorych mógł wystąpić >1 rodzaj zapalenia stawów

<b>Behrens 2018 (publikacja Behrens 2018, Behrens 2016<sup>137</sup>)</b>		
Wskaźnik DAS28, średnia (SD)		5,06 (1,08)
Liczba tkliwych stawów (0-78), średnia (SD)		16,3 (15,4)
Liczba obrzękniętych stawów (0-76), średnia (SD)		9,3 (10,9)
Ocena nasilenia bólu przez chorego, średnia (SD)*		6,3 (2,1)
Aktywność choroby w ocenie chorego, średnia (SD)*		7,0 (1,6)
Funkcjonowanie (pozostała zdolność)**, średnia (SD) [%]		67,6 (21,0)
BSA, n (%)	<3%	579 (34,4)
	3-10%	559 (33,2)
	11-20%	276 (16,4)
	>20%	269 (16,0)
Zapalenie palców, n (%)		808 (48,0)
Zapalenie przyczepów ścięgnistych, n (%)		460 (27,3)
Ilość uprzednio stosowanych terapii biologicznych, n (%)	0	1 383 (82,1)
	1	259 (15,4)
	2 lub 3	44 (2,6)
MDA, n (%)		14 (0,9)/ N=1 578
Liczba bolesnych stawów ≤1, n (%)		71 (4,2)
Liczba obrzękniętych stawów ≤1, n (%)		321 (19,1)
BSA <3%, n (%)		546 (34,4)/N=1587
Ocena nasilenia bólu przez chorego ≤1, n (%)		39 (2,3)
Ocena aktywności choroby według chorego ≤2, n (%)		10 (0,6)/N=1674
Reemisja funkcjonalna***, n (%)		493 (29,5)/N=1674
Brak zapalenia przyczepów ścięgnistych, n (%)		1225 (72,7)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> ADA w dawce 40 mg co 2 tydz.<sup>140</sup></p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d w publikacji <i>Behrens 2018</i>. W publikacji <i>Behrens 2016</i> wskazano, że chorzy uczestniczący w badaniu mogli dodatkowo stosować leczenie wspomagające, w MTX. Decyzja o zastosowaniu terapii wspomagającej zależała od lekarza.</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		

<sup>140</sup> na podstawie informacji wskazanej w bazie *Clinical Trials* (NCT01111240)

**Behrens 2018 (publikacja Behrens 2018, Behrens 2016<sup>137</sup>)**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;
- funkcjonalna remisja choroby;
- aktywność choroby;
- ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych;
- liczba opuchniętych i tkliwych stawów;
- powierzchnia ciała zajęta chorobą;
- ocena nasilenia bólu.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- wyniki nieodnoszące się do kluczowych efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i niespełniające kryteriów włączenia zdefiniowanych w rozdziale 3.3.3 (tzn. nie ekstrahowano danych odnoszących się do parametrów laboratoryjnych (np. wyników dotyczących stężenia hialuronianu, metaloproteinazy, receptora TNF, miostatyny, ESR), danych odnoszących się do korelacji wyników, czynników predykcyjnych, wzorców leczenia, wytrwałości w stosowaniu leków i czynnikach na nią wpływających (ang. *persistence*), erozji kości, proliferacji błony maziowej, wysięku błony maziowej czy oceny ultrasonograficznej stawów);
- wyniki cząstkowe dla krótszych okresów obserwacji niż 6 mies. (dla wybranych punktów końcowych) i 24 mies. (w analizie uwzględniano tylko wyniki dostępne dla najdłuższych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego). Punkty końcowe, analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, do których należy ŁZS.

\*wynik w skali 11 – punktowej; przyznawano punkty od 0 (brak bólu) do 10 (ból o ciężkim stopniu nasilenia)

\*\*wynik oceniano w skali FFbH od 0 (całkowita utrata zdolności funkcjonowania) do 100 pkt (maksymalna zdolność funkcjonowania)

\*\*\*\*zdefiniowana jako wynik w skali FFbH  $\geq 83\%$

<sup>a</sup> w badaniu podano odsetek 8,2%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>b</sup> w badaniu podano odsetek 11,9%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>c</sup> w badaniu podano odsetek 7,0%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>d</sup> w badaniu podano odsetek 10,9%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>e</sup> w badaniu podano odsetek 28,8%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>f</sup> w badaniu podano odsetek 38,0%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>g</sup> w badaniu podano odsetek 35,4%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

<sup>h</sup> w badaniu podano odsetek 52,0%; nie znaleziono przyczyny rozbieżności

#### 12.7.4.2. Rejestr CORRONA

**CORRONA<sup>141</sup> (publikacje Huynh 2017 i Harrold 2018)**

**METODYKA**

<sup>141</sup> Konsorcjum Badaczy Reumatologii Ameryki Północnej

**CORRONA<sup>141</sup> (publikacje Huynh 2017 i Harrold 2018)**

**Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe (rejestrowe)**

**Ze względu na kryteria włączenia do analizy, w raporcie uwzględniono jedynie dane dla chorych na ŁZS, którzy zaprzestali terapii inhibitorami TNF**

**Przydział chorych do grupy:** do rejestru włączano chorych zgodnie z kryteriami włączenia do badania;

**Skala NICE:** 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);

**Opis utraty chorych z badania:** b/d; autorzy publikacji *Huynh 2017* wskazali jedynie, iż spośród 5 945 chorych na ŁZS uwzględnionych w rejestrze, odnotowano ogółem 496 przypadków zaprzestania terapii inhibitorami TNF po uzyskaniu niskiej aktywności choroby, przy czym zidentyfikowano 302 chorych na ŁZS spełniających kryteria włączenia do badania, którzy zaprzestali stosowania inhibitorów TNF, nie zwiększano u nich dawek leków i byli dla nich dostępne dane (autorzy wskazali dalej w tekście, iż liczba przypadków zaprzestania terapii inhibitorami TNF u tych chorych wynosiła 325; biorąc pod uwagę, iż dane demograficzne przedstawiono dla N=325, wartość tą przyjęto jako właściwą liczebność populacji). Ponadto, w publikacji podano informację, iż u 25 chorych nie odnotowano wizyt kontrolnych po zaprzestaniu leczenia inhibitorami TNF. W publikacji *Harrold 2018* nie przedstawiono danych na temat utraty chorych;

**Klasyfikacja AOTMiT:** n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego;

**Sponsor:** Corrona, LLC.;

**Liczba ośrodków:** b/d, badanie wieloośrodkowe przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych;

**Okres obserwacji:** b/d;

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

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- \* wiek  $\geq 18$ . r.ż.;
- \* zdiagnozowane przez lekarza ŁZS (od 2008 r. do 2013 r. wg danych z publikacji *Huynh 2017*);
- \* zaprzestanie terapii inhibitorami TNF po uzyskaniu niskiej aktywności choroby/remisji objawów<sup>142</sup>;
- \* chorzy, którzy rozpoczęli terapię inhibitorami TNF między 1.10.2002 r. a 21.03.2013 r. (dot. danych z publikacji *Harrold 2018*).

**Kryteria wykluczenia:**

- \* chorzy, którzy w momencie zaprzestania leczenia inhibitorami TNF zmienili terapię lub rozpoczęli stosowanie dodatkowego ksLMPCh lub bLMPCh<sup>143</sup> albo u których w momencie zaprzestania stosowania inhibitorów TNF zwiększono dawkę stosowanego jednocześnie ksLMPCh lub prednizonu<sup>144</sup>.

**Dane demograficzne**

Parametr	Zaprzestanie terapii inhibitorami TNF		
	Ogółem (publikacja <i>Huynh 2017</i> )	Ogółem (publikacja <i>Harrold 2018</i> )	Chorzy z nawrotem (ang. <i>rebound</i> ) (publikacja <i>Harrold 2018</i> )
Liczba chorych	325	94	69
Mężczyźni, n (%)	157 (48,3)	41 (43,6)	28 (40,6)
Rasa biała, n (%)	b/d	86 (91,5)	64 (92,8)

<sup>142</sup> w publikacji *Huynh 2017* niską aktywność choroby definiowano jako uzyskanie wyniku wg wskaźnika CDAI  $\leq 10$  i wyniku wynoszącego  $\leq 20/100$  w ogólnej ocenie aktywności łuszczycy skóry przez lekarza, a publikacji *Harrold 2018* wyłącznie jako uzyskanie wyniku CDAI  $\leq 10$

<sup>143</sup> autorzy badania wskazali, iż liczebność tych chorych wynosiła 53

<sup>144</sup> autorzy badania wskazali, iż liczebność tych chorych wynosiła 93

<b>CORRONA<sup>141</sup> (publikacje Huynh 2017 i Harrold 2018)</b>				
Wiek, średnia (SD) [lata]		52,6 (13,1)	51,0 (12,4)	50,2 (11,5)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		30,1 (6,5)	31,0 (6,7)	30,5 (6,0)
BMI, n (%)	W normie	61 (18,8)*,**	5 (5,3)	b/d
	Nadwaga	113 (34,8)*	b/d	b/d
	Otyłość	150 (46,2)*,***	b/d	b/d
Stwierdzone uprzednio choroby, n (%)	Choroby sercowo-naczyniowe <sup>##</sup>	b/d	5 (5,3)	2 (2,9)
	Nowotwór inny niż rak skóry niebędący czerniakiem	b/d	4 (4,3)	4 (5,8)
	Cukrzyca	b/d	11 (11,7)	9 (13,0)###
Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]		9,8 (8,1)	8,4 (7,0)	8,6 (7,3)
Czas trwania terapii inhibitorami TNF, średnia (SD) [lata]		1,5 (1,6)	13,4 (12,9)	13,8 (14,1)
Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)		0,66 (0,13)	b/d	b/d
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)		0,38 (0,83)	b/d	b/d
Ogólna ocena aktywności łuszczycy skóry przez lekarza, średnia (SD)		6,7 (6,1)	b/d	b/d
Ocena bólu przez chorego, średnia (SD)		b/d	36,2 (27,2)	19,9 (23,1)
Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, średnia (SD)		20,2 (19,0)	32,5 (24,4)	34,9 (25,7)
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, średnia (SD)		8,6 (8,6)	22,4 (19,8)	23,7 (20,3)
Ocena aktywności choroby wg wskaźnika CDAI, średnia (SD)		3,9 (2,8)	10,1 (9,3)	11,0 (9,9)
Ocena aktywności choroby wg wskaźnika CDAI, n (%)	Niska (≤10)	b/d	58 (63,7) / N=91	39 (57,4) / N=68
	Umiarkowana (>10 do ≤22)	b/d	23 (25,3) / N=91	20 (29,4) / N=68
	Wysoka (>22)	b/d	10 (11,0) / N=91	9 (13,2) / N=68
Wynik w zmodyfikowanym kwestionariuszu HAQ, średnia (SD)		0,20 (0,32)	0,6 (0,7)	0,3 (0,5)
Ocena wg zmodyfikowanego wskaźnika DAS, średnia (SD)		2,4 (0,6)	b/d	b/d
Wcześniej terapie, n (%)	Brak stosowania leków biologicznych	b/d	46 (48,9)	35 (50,7)
	1 lek biologiczny	b/d	36 (38,3)	28 (40,6)
	≥2 leki biologiczne	b/d	12 (12,8)	6 (8,7)
	Leki inne niż bLMPCh – metotreksat	b/d	81 (86,2)	60 (87,0)
	Leki inne niż bLMPCh – pozostałe	b/d	9 (9,6)	7 (10,1)
Liczba wcześniej stosowanych leków innych niż bLMPCh, średnia (SD)		b/d	0,9 (1,0)	0,9 (1,1)

<b>CORRONA<sup>141</sup> (publikacje Huynh 2017 i Harrold 2018)</b>				
Terapia inhibitorami TNF, n (%)	Zaprzestanie leczenia pierwszym zastosowanym lekiem	171 (52,6)	b/d	b/d
	Zaprzestanie leczenia drugim zastosowanym lekiem	101 (31,1) <sup>^</sup>	b/d	b/d
	Zaprzestanie leczenia trzecim zastosowanym lekiem	46 (14,2)	b/d	b/d
	Zaprzestanie leczenia czwartym zastosowanym lekiem	7 (2,2) <sup>^^</sup>	b/d	b/d
	Monoterapia	174 (53,5)	b/d	b/d
	Terapia skojarzona z metotreksatem	137 (42,2) <sup>^^^</sup>	b/d	b/d
	Terapia skojarzona z prednizonem	24 (7,4) <sup>#</sup>	b/d	b/d
	Zaprzestanie leczenia ADA	b/d	48 (51,1)	b/d
	Zaprzestanie leczenia ETA	b/d	20 (21,3)	b/d
	Zaprzestanie leczenia INF	b/d	18 (19,1)	b/d
	Zaprzestanie leczenia GOL	b/d	8 (8,5)	b/d
Terapie współtowarzyszające, n (%)	Metotreksat	b/d	46 (48,9)	34 (49,3)
	Metotreksat + lek inny niż bLMPCh	b/d	4 (4,3)	4 (5,8)
	Inny lek niż bLMPCh	b/d	9 (9,6)	7 (10,1)
	Prednizon	b/d	12 (12,8)	8 (11,6)
<b>INTERWENCJA</b>				
<p><b>Interwencja badana:</b> interwencję badaną stanowiło w badaniu przerwanie stosowania inhibitorów TNF po uzyskaniu niskiej aktywności choroby.</p> <p>Dane dotyczące wcześniej stosowanych terapii inhibitorami TNF przedstawiono w wierszach powyżej.</p>				
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>				
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* częstość występowania utraty korzyści klinicznej z leczenia lub nawrotu choroby;</li> <li>* czas do utraty korzyści klinicznej z leczenia lub wystąpienia nawrotu choroby;</li> <li>* ocena aktywności choroby;</li> <li>* jakość życia.</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* wartości HR wraz z p-wartościami dla czynników nie mających istotnego statystycznie wpływu na utratę korzyści klinicznej z leczenia (publikacja <i>Harrold 2018</i>);</li> <li>* nie odczytywano danych z fig. 1 z publikacji <i>Huynh 2017</i> ze względu na niską jakość prezentacji graficznej.</li> </ul>				

\*łącznie dane sumują się do 324, odsetki przeliczono jednak dla populacji ogółem wynoszącej 325 chorych

\*\*w tekście publikacji *Huynh 2017* podano odsetek 19,1%, nieznana jest przyczyna rozbieżności

\*\*\*w tekście publikacji *Huynh 2017* podano odsetek 46,1%, nieznana jest przyczyna rozbieżności

<sup>^</sup>w tekście publikacji *Huynh 2017* podano odsetek 31,3%, nieznana jest przyczyna rozbieżności

<sup>^^</sup>w tekście publikacji *Huynh 2017* podano odsetek 2,1%, nieznana jest przyczyna rozbieżności

<sup>^^^</sup>w tekście publikacji *Huynh 2017* podano odsetek 42,4%, nieznana jest przyczyna rozbieżności

<sup>#</sup>w tekście publikacji *Huynh 2017* przedstawiono odsetek 5,2%, nieznana jest przyczyna rozbieżności

##jakikolwiek zdarzenie obejmujące ostry zespół wieńcowy, chorobę wieńcową, zastoinową niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego lub chorobę tętnic obwodowych

###w tekście publikacji *Harrold 2018* podano odsetek 13,2%, nieznaną jest przyczyna rozbieżności

### 12.7.4.3. Araujo 2013

Badanie Araujo 2013		
METODYKA		
<p><b>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe (ze względu na kryteria włączenia do analizy, w raporcie uwzględniono jedynie dane dla chorych ogółem i z nawrotem choroby, u których zaprzestano terapii LMPCh)</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do badania włączono chorych w okresie od stycznia 2011 do lipca 2012 roku;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d;</p> <p><b>Ocena w skali NICE:</b> 6/8 (badanie jednoośrodkowe, brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego;</p> <p><b>Sponsor:</b> Niemiecka Wspólnota Badawcza (niem. <i>Deutsche Forschungsgemeinschaft</i>; SPP1468-Immunobone); Federalnie Ministerstwo Edukacji i Badań Naukowych (niem. <i>Bundesministerium für Bildung und Forschung</i>; projekt <i>Ankyloss</i>); grant <i>the Marie Curie Training Network grant Osteoimmune</i>, projekt Unii Europejskiej <i>the Masterswitch and Euroteam</i> i projekt <i>BTCure</i> finansowany przez inicjatywę ds. innowacyjnych leków (ang. <i>Innovative Medicines Initiative</i>);</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1, Wydział Chorób Wewnętrznych 3, Uniwersytetu Fryderyka i Aleksandra w Erlangen i Norymberdze (Niemcy);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> maksymalnie 6 miesięcy (chorzy brali udział w badaniu aż do wystąpienia nawrotu choroby lub maksymalnie do 6 mies. trwania remisji choroby po zaprzestaniu stosowania leków);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> statystyka opisowa;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* diagnoza ŁZS zgodnie z kryteriami CASPAR;</li> <li>* udokumentowany brak objawów klinicznych związanych z zapaleniem stawów, zapaleniem palców, zapaleniem przyczepów ścięgniastych i chorobą osiową przez co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>* choroba w minimalnym stopniu obejmująca skórę, wskaźnik PASI &lt;1;</li> <li>* trwające i stabilne leczenie ksLMPCh lub bLMPCh przez ostatnie 6 miesięcy.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* b/d.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Zaprzestanie leczenia LMPCh	
	Chorzy ogółem	Chorzy z nawrotem choroby
Liczba chorych	26	20
Mężczyźni, n (%)	20 (76,9)	18 (90,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	55,2 (14,5)	55,30 (16,28)
BMI, średnia (SD)	26,5 (3,7)	25,57 (2,43)
Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	6,5 (6,7)	7,6 (7,33)
Czas trwania remisji choroby, średnia (SD) [mies.]	23,9 (23,8)	25,25 (25,62)
Czas trwania terapii LMPCh, średnia (SD) [mies.]	34,38 (13,89) / N=21	33 (14,52)
Czas trwania terapii inhibitorami TNF, średnia (SD) [mies.]	41,17 (35,97) / N=12	42 (39,70)

Badanie Araujo 2013			
Liczba tkliwych stawów (0-68), średnia (SD)	0,19 (0,56)	0,15 (0,49)	
Liczba obrzękniętych stawów (0-66), średnia (SD)	0,0 (0,0)	0,05 (0,22)	
Ocena aktywności choroby na skali VAS przez chorego, średnia (SD) [cm]	0,83 (0,93) / N=24	0,79 (0,88)	
Ocena nasilenia bólu na skali VAS przez chorego, średnia (SD) [cm]	0,67 (0,77) / N=22	0,61 (0,79)	
Ocena aktywności choroby na skali VAS przez lekarza, średnia (SD) [cm]	0,10 (0,22) / N=25	0,08 (0,17)	
Stężenie CRP, średnia (SD)[mg/l]	1,76 (2,05)	1,74 (1,99)	
ESR, średnia (SD) [mm/godz.]	8,64 (7,71) / N=22	8,13 (8,46)	
Wskaźnik DAS28-ESR, średnia (SD)	1,37 (0,36) / N=25	1,33 (0,36)	
Wskaźnik DAPSA, średnia (SD)	1,85 (1,64) / N=22	1,79 (1,69)	
Wskaźnik PASDAS, średnia (SD)	1,12 (0,78) / N=23	1,11 (0,83)	
Wynik w kwestionariuszu HAQ-DI, średnia (SD)	0,16 (0,44)	0,16 (0,49)	
Wynik w kwestionariuszu SF-36 – PCS, średnia (SD)	50,6 (9) / N=24	50,74 (9,98)	
Wynik w kwestionariuszu SF-36 – MCS, średnia (SD)	52,9 (6,37) / N=24	53,32 (6,40)	
Wynik na skali FACIT-F, średnia (SD)	45 (6,73) / N=22	45,17 (6,71)	
Wskaźnik MASES <sup>145</sup> , średnia (SD)	0 (0,0)	b/d	
Ocena zapalenia palców na podstawie wskaźnika LDI, średnia (SD)	0 (0,0)	b/d	
Wskaźnik BASDAI, średnia (SD)	1,55 (1,16) / N=23	1,39 (1,11)	
Wynik w skali PASI, średnia (SD)	0,21 (0,56)	0,28 (0,63)	
Wynik 0 w skali PASI, n (%)	20 (76,9)	b/d	
Wskaźnik NAPSI, średnia (SD)	4,30 (6,90)	5,05 (7,65)	
Wartość wskaźnika NAPSI=0, n (%)	8 (30,8)	b/d	
Postać choroby, n (%)	Zapalenie wielostawowe	15 (57,7)	b/d
	Zapalenie nielicznostawowe	6 (23,1)	b/d
	Choroba osiowa	4 (15,4)	b/d
	Zapalenie dystalnych stawów międzypaliczkowych	1 (3,8)	b/d
Stosowane terapie, n (%)	Metotreksat	14 (53,8)	b/d
	Inhibitory TNF	12 (46,2)	10 (50,0)
	Monoterapia inhibitorami TNF	5 (19,2)	b/d
	Terapia skojarzona inhibitorami TNF i metotreksatem	7 (26,9)	b/d

<sup>145</sup> wskaźnik oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych



Badanie Araujo 2013
<b>INTERWENCJA</b>
<p><b>Interwencja badana:</b> interwencję badaną stanowiło zaprzestanie leczenia ksLMPCh lub bLMPCh.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> dozwolone było zastosowanie NLPZ na żądanie. Jeden z chorych stosował kortykosteroidy w niskich dawkach, których podawanie zostało przerwane w momencie włączenia do badania.</p>
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* częstość występowania nawrotu choroby;</li> <li>* czas do wystąpienia nawrotu choroby;</li> <li>* zmiany w parametrach składowych oceny nawrotu choroby.</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* parametry predykcyjne dla wystąpienia nawrotu choroby;</li> <li>* dane z fig. 2, ze względu na niską jakość, utrudniającą dokładne odczytanie wyników;</li> <li>* dane demograficzne (początkowe) dotyczące oceny ultrasonograficznej stawów (Tabela 2);</li> <li>* wyniki dla chorych po zaprzestaniu leczenia ksLMPCh, gdyż nie stanowili oni populacji docelowej w analizie.</li> </ul>

#### 12.7.4.4. Chimenti 2013

Badanie Chimenti 2013	
<b>METODYKA</b>	
<p><b>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne (ze względu na kryteria włączenia do analizy, w raporcie uwzględniono jedynie dane dla chorych, u których zaprzestano terapii ETA)</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> włączono chorych spełniających kryteria włączenia do badania w okresie od stycznia 2006 r. do lutego 2010 r.;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d, autorzy badania podali jedynie informację, iż spośród 366 chorych do badania włączono 47 chorych;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 2 oddziały Uniwersytetu Tor Vergata w Rzymie – dermatologii oraz reumatologii;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> w badaniu nie przedstawiono informacji umożliwiających określenie okresu obserwacji od zaprzestania leczenia ETA, ogółem badanie trwało od stycznia 2006 r. do lutego 2010 r.; dla części punktów końcowych, dla których oceniano wyniki od zaprzestania leczenia ETA do wystąpienia nawrotu choroby, jako okres obserwacji dla tego punktu końcowego przyjęto czas do wystąpienia nawrotu choroby (przedstawiono go w wynikach);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p \leq 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>	
<b>POPULACJA</b>	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* wiek <math>\geq 18</math>. r.ż.;</li> <li>* obwodowa postać ŁZS z dowolnym zajęciem skóry;</li> <li>* stosowanie ETA w monoterapii;</li> <li>* uzyskanie trwałej remisji klinicznej i serologicznej, trwającej &gt;36 tygodni lub występującej w czasie 3 kolejnych wizyt zaplanowanych co 4 tyg., prowadzącej do zaprzestania terapii ETA.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* b/d.</li> </ul>	
<b>Dane demograficzne</b>	
<b>Parametr</b>	<b>Chorzy leczeni ETA, u których stwierdzono remisję kliniczną</b>

Badanie Chimenti 2013		
Liczba chorych		47
Mężczyźni, n (%)		11 (23,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]		51 (11,9)
Wiek wystąpienia choroby, średnia (SD) [lata]		28,9 (12,6)
Czas od rozpoczęcia leczenia ETA do wystąpienia remisji choroby, średnia (SD)		89 (46,9)
Czas trwania choroby, średnia (zakres) [lata]		21,7 (6; 49)
Wynik w skali PASI, średnia (SE)		10 (1,07)
Aktywność choroby wg DAS28-ESR, średnia (SE)		5,143 (0,1108)
ESR, średnia (SE) [mm/godz.]		32,51 (2,735)
Stężenie CRP, średnia (SE) [mg/dl]		2,066 (0,1904)
Wcześniej stosowane terapie, n (%)	Metotreksat	30 (63,8)
	Cyklosporyna	35 (74,5)*
	PUVA <sup>146</sup> -UVB	11 (23,4)
	Leflunomid	2 (4,3)*
	Sulfasalazyna	4 (8,5)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> interwencję badaną stanowiło w badaniu przerwanie stosowania ETA po wystąpieniu u chorych remisji choroby.</p> <p>ETA stosowany był u tych chorych w dawce 50 mg s.c. co tydzień lub w dawce 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu w stałych cyklach, w ramach monoterapii.</p> <p>Chorzy, u których wystąpił nawrót choroby byli ponownie leczeni ETA w uprzednio stosowanym schemacie i dawkach.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* czas do wystąpienia nawrotu choroby;</li> <li>* ocena w skali PASI;</li> <li>* ocena aktywności choroby;</li> <li>* stężenie CRP.</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* ESR;</li> <li>* wyniki dotyczące oceny po wznowieniu terapii ETA w związku z wystąpieniem nawrotu;</li> <li>* wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg. (dane dotyczą okresu jeszcze przed zaprzestaniem terapii biologicznej).</li> </ul>		

\*przedstawione w badaniu odsetki nieznacznie różnią się od samodzielnie obliczonych, nieznana jest przyczyna rozbieżności

<sup>146</sup> naświetlanie w połączeniu z podawaniem psoralenu

### 12.7.4.5. Teoli 2012

Badanie Teoli 2012		
METODYKA		
<p><b>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do badania włączono 40 chorych w okresie od stycznia 2008 do grudnia 2009 roku, którzy w uniwersyteckiej jednostce ambulatoryjnej „Tor Vergata” rozpoczęli terapię ADA;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d;</p> <p><b>Ocena w skali NICE:</b> 5/8 (badanie jednośrodkowe, nie przedstawiono wyników w podziale na grupy chorych, brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1; uniwersytecka jednostka ambulatoryjna ds. Dermatologii i Reumatologii (Rzym);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> do 24 tygodni;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p \leq 0,05</math>; wyniki analizowano za pomocą rozkładu t-Studenta (w badaniu oceniano istotność statystyczną różnic dla średniego wyniku w chwili rozpoczęcia badania i wyniku po 4, 12 i 24 tyg. obserwacji);</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d;</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* obwodowa postać ŁZS zdiagnozowana na podstawie kryteriów CASPAR o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego;</li> <li>* skórne objawy łuszczycy;</li> <li>* brak odpowiedzi lub przeciwwskazania do stosowaniem co najmniej 2 ksLMPCh (metotreksatu, cyklosporyny, leflunomidu, sulfasalazyny);</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* b/d;</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (ADA)	
Liczba chorych	40	
Mężczyźni, n (%)	21 (52,5)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	51,5 (10,3)	
Czas trwania łuszczycy, średnia (SD) [lata]	22,2 (11,5)	
Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	10,7 (7,7)	
Wynik w skali PASI, średnia (SD)	9,2 (10,8)	
Ocena nasilenia bólu w skali VAS, średnia (SD)	65 (21,3)	
Wskaźnik DAS28 (ESR), średnia (SD)	4,6 (1,5)	
ESR, średnia (SD) [mm/godz.]	34,7 (21,6)	
Stężenie CRP, średnia (SD)[mg/l]	20,8 (16,4)	
Wynik kwestionariusza HAQ dla ZZSK, średnia (zakres)	1,1 (0,8; 2,3)	
Ocena stanu zapalnego i uszkodzeń strukturalnych stawów*, średnia (SD)	Proliferacja błony maziowej	1,13 (0; 2)
	Wysięk błony maziowej	2,3 (1; 3)
	Erozja kości**	0,2 (0; 2)

Badanie Teoli 2012		
Ocena stanu zapalnego i uszkodzeń strukturalnych stawów za pomocą cPD*, średnia (zakres)		2,5 (1; 3)
Wiek zachorowania, średnia (SD) [lata]	Łuszczyca	29,3 (16,5)
	ŁZS	40,8 (12,2)
Stosowane uprzednio terapie, n (%)	Metotreksat	31 (77,5)
	Cyklosporyna	35 (87,5)
	PUVA-UVB	14 (35,0)
	Leflunomid	17 (42,5)
	Sulfasalazyna	12 (30,0)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień podawany w postaci podskórnych iniekcji.		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;</li> <li>* aktywność choroby;</li> <li>* jakość życia;</li> <li>* ocena w skali PASI;</li> <li>* ocena nasilenia bólu;</li> <li>* stężenie CRP.</li> <li>* profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* wyniki nieodnoszące się do kluczowych efektów zdrowotnych wskazanych w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> i niespełniające kryteriów włączenia zdefiniowanych w rozdziale 3.3.3 (tzn. nie ekstrahowano danych odnoszących się do parametrów laboratoryjnych (np. wyników dotyczących stężenia hialuronianu, metaloproteinazy, receptora TNF, miostatyny, ESR), danych odnoszących się do korelacji wyników, czynników predykcyjnych, wzorców leczenia, wytrwałości w stosowaniu leków i czynnikach na nią wpływających (ang. <i>persistence</i>), erozji kości, proliferacji błony maziowej, wysięku błony maziowej czy oceny ultrasonograficznej stawów);</li> <li>* wyniki cząstkowe dla krótszych okresów obserwacji niż 24 tyg. (w analizie uwzględniano tylko wyniki dostępne dla najdłuższych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego). Punkty końcowe, analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z <i>Wytycznymi AOTMiT</i> wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, do których należy ŁZS.</li> </ul>		

\*ocenę przeprowadzono za pomocą ultrasonografii Power Doppler'a; dla każdej badanej struktury stopień aktywności zapalnej i uszkodzeń strukturalnych oceniano w skali od 0 do 3 (0 – brak zmian; 1 – łagodna zmiana; 2 – umiarkowana zmiana; 3 –zmiana o ciężkim stopniu nasilenia)

\*\*do oceny erozji kości zastosowano skalę 3 – punktową (0 – brak erozji; stopień 1 – 1-2 erozje; stopień 2 –>2 erozje; stopień 3 – duży zniszczony obszar)

## 12.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

### 12.8.1. I etap przeglądu

**Tabela 139.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów**

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Aaltonen 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu większość wyników przedstawiono łącznie dla wszystkich inhibitorów TNF. Wyjątek stanowiła ocena odpowiedzi na leczenie i zaprzestanie leczenia w zależności od liczby wcześniej stosowanych leków biologicznych. W przypadku odpowiedzi na leczenie wyniki podano jednak łącznie dla chorych stosujących ADA w ramach I, II i III linii terapii biologicznej. Dodatkowo brak jest danych czy chorzy stosujący ADA w badaniu przyjmowali uprzednio ksLMPCh i odpowiedź na nie okazała się niewystarczająca.	Aaltonen K., Heinonen A., Joensuu J. i in., Effectiveness and drug survival of TNF-inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: A prospective cohort study, Semin Arthritis Rheum. 2017 Jun;46 (6): 732-739
<i>Adelzadeh 2014</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono danych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych z populacji docelowej.	Adelzadeh L., Jourabchi N., Wu J. i in., The risk of herpes zoster during biological therapy for Psoriasis and other inflammatory conditions., J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Jul; 28 (7): 846-52
<i>Aikawa 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu przedstawiono wyniki dla chorych na ŁZS leczonych inhibitorami TNF. W ramach publikacji nie wyszczególniono wyników dla adalimumabu.	Aikawa N.E., Rosa D.T. Del Negro G. i in., Systemic and localized infection by Candida species in patients with rheumatic diseases receiving anti-TNF therapy Revista Brasileira de Reumatologia2016, 56 (6) (pp 478-482
<i>Anandarajah 2005</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Anandarajah A., Ritchlin CT. i in, Treatment update on spondyloarthritis, Curr Opin Rheumatol. 2005 May;17 (3): 247-56
<i>Anandarajah 2010</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie wskazano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh.	Anandarajah A.P., Ory P., Salonen D. i in, Effect of adalimumab on joint disease: features of patients with psoriatic arthritis detected by magnetic resonance imaging., Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69 (1): 206-9

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Araujo 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Celem badania była porównawcza ocena ustekinumabu względem inhibitorów TNF. Wyniki podano łącznie dla wszystkich inhibitorów TNF (adalimumab w badaniu stosowało jedynie 10 chorych).	Araujo E., Englbrecht M., Hoepken S. i in Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study, Semin Arthritis Rheum. 2019 Feb;48 (4): 632-637
<i>Asahina 2016</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie wskazano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh. Chorzy rozpoczęli dawkowanie ADA od 80 mg.	Asahina A., Umezawa Y., Yanaba K., Nakagawa H., Serum C-reactive protein levels in Japanese patients with Psoriasis and psoriatic arthritis: Long-term differential effects of biologics, J Dermatol. 2016 Jul; 43 (7): 779-84
<i>Asahina 2016a</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ADA podawano w początkowej dawce wynoszącej 80 mg.	Asahina A., Torii H., Ohtsuki M. i in., Safety and efficacy of adalimumab treatment in Japanese patients with Psoriasis: Results of SALSA study, Journal of Dermatology 2016, 43 (11) (pp 1257-1266)
<i>Asahina 2017</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh. Chorzy rozpoczęli dawkowanie ADA od 80 mg.	Asahina A., Kubo N., Umezawa Y. i in Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with Psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics, J Dermatol. 2017 Oct; 44 (10): 1112-1121
<i>Batteux 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	List.	Batteux B., Devauchelle A., Boyard P. i in Comparison of continuation rates with three TNF $\alpha$ antagonists (adalimumab, infliximab, etanercept) in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: Retrospective 10-year stud, Joint Bone Spine. 2016 Oct; 83 (5): 607-9
<i>Behrens 2015</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono danych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych z populacji docelowej (jedynie włączone badanie dla ADA to badanie ADEPT).	Behrens F., Cañete J., Olivieri I. i in Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a Systematic review of the literature., Rheumatology (Oxford). 2015 May; 54 (5): 915-26
<i>Behrens 2016</i>	Niewłaściwy komparator	Celem badania była porównawcza ocena ADA stosowanego w monoterapii względem ADA stosowanego w skojarzeniu z MTX.	Behrens F., Koehm M., Arndt U. i in Does Concomitant Methotrexate with Adalimumab Influence Treatment Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis? Data from a Large Observational Study, J Rheumatol. 2016 Mar; 43 (3): 632-9

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Bello 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie wyszczególniono danych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych z populacji docelowej.	Bello S., Serafino L., Bonali C. i in. Incidence of influenza-like illness into a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents, <i>Reumatismo</i> . 2012 Dec 11; 64 (5): 299-306
<i>Betts 2016</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, w ramach którego nie wyszczególniono danych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych z populacji docelowej (jedynie włączone badanie dla ADA to badanie <i>ADEPT</i> ).	Betts K., Griffith J. Friedman A. i in., An indirect comparison and cost per responder analysis of adalimumab, methotrexate and apremilast in the treatment of methotrexate-naïve patients with psoriatic arthritis, <i>Curr Med Res Opin</i> . 2016; 32 (4): 721-9
<i>Bonafede 2013</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu nie analizowano punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności lub bezpieczeństwa. Oceniano jedynie wzorce leczenia (ang. <i>treatment patterns</i> ) dla ADA lub ETA u chorych ze schorzeniami łuszczycowymi.	Bonafede M., Johnson B.H., Fox K.M. i in. Treatment patterns with etanercept and adalimumab for psoriatic diseases in a real-world setting, <i>J Dermatolog Treat</i> . 2013 Oct; 24 (5): 369-73
<i>Bongiorno 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	Do badania włączono jedynie 9 chorych z ŁZS.	Bongiorno M.R., Pistone G., Doukaki S., Aricò M., Adalimumab for treatment of moderate to severe Psoriasis and psoriatic arthritis., <i>Dermatol Ther</i> . 2008 Oct; 21 Suppl 2: S15-20
<i>Bonifati 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Adalimumab stosowało w badaniu tylko 10 chorych, w tym w dawkowaniu zgodnym z kryteriami włączenia ADA stosowało w badaniu jedynie 7 chorych.	Bonifati C., Elia F., Graceffa D. i in. Clinical and Contrast-Enhanced Ultrasound Echography Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients after One Year of Continuous Therapy with Anti-TNF Drugs, <i>ISRN Dermatol</i> . 2014 Feb 6; 2014: 932721
<i>Bonovas 2016</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, w ramach którego nie wyszczególniono danych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych z populacji docelowej.	Bonovas S., Minozzi S., Lytras T. i in. Risk of malignancies using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a Systematic review and meta-analysis, <i>Expert Opin Drug Saf</i> . 2016 Dec; 15 (sup1): 35-54
<i>Brak autora 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Brak autora, New drugs for peripheral joint psoriatic arthritis., <i>Drug Ther Bull</i> . 2006 Jan; 44 (1):1-5
<i>Brezinski 2014</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, w ramach którego nie wyszczególniono danych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych z populacji docelowej.	Brezinski E. Follansbee M., Armstrong E., Armstrong A., Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in Psoriasis and psoriatic arthritis: a Systematic review, <i>Curr Pharm Des</i> . 2014; 20 (4): 513-28

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Brezinski 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, w ramach którego nie wyszczególniono danych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych z populacji docelowej.	Brezinski E., Armstrong A., An evidence-based review of the mechanism of action, efficacy, and safety of biologic therapies in the treatment of Psoriasis and psoriatic arthritis, <i>Curr Med Chem.</i> 2015; 22 (16): 1930-42
<i>Brocq 2007</i>	Niewłaściwa metodyka	Celem badania nie była ocena skuteczności i bezpieczeństwa a analiza utrzymywania terapii i powodów przerwania leczenia. W badaniu jedynie 5 chorych na ŁZS stosowało ADA.	Brocq O., Roux C.H., Albert C. i in TNFalpha antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease., <i>Joint Bone Spine.</i> 2007 Mar; 74 (2): 148-54
<i>Brodzky 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	List	Brodzky V., Pentek M., Gulacsi L., Efficacy of adalimumab, etanercept, and infliximab in psoriatic arthritis based on ACR50 response after 24 weeks of treatment., <i>Scand J Rheumatol.</i> 2008 Sep-Oct; 37 (5): 399-400
<i>Burmester 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, niespełniające kryterium przeglądu systematycznego, w którym analizowano bezpieczeństwo ADA stosowanego w różnych wskazaniach terapeutycznych. Nie uwzględniono jednak danych dla populacji chorych z ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh.	Burmester G., Panaccione R., Gordon K., i in Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Psoriasis and Crohn's disease, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Apr; 72 (4): 517-24
<i>Calip 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Celem badania nie była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii a jedynie utrzymywanie terapii i przestrzeganie zaleceń przez chorych. W badaniu oceniano stosowanie TNF na podstawie przepisanych recept. Nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych na ŁZS stosujących ADA.	Calip G., Adimadhyam S., Xing S. i in Medication adherence and persistence over time with self-administered TNF-alpha inhibitors among young adult, middle-aged, and older patients with rheumatologic conditions., <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2017 Oct;47(2):157-164
<i>Cantini 2009</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Cantini F., Nannini C., Niccoli L., Bioboosters in the treatment of rheumatic diseases: a comprehensive review of currently available biologics in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis., <i>Open Access Rheumatol.</i> 2009 Dec 4; 1:163-178
<i>Cantini 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Cantini F., Niccoli L., Goletti D., Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries,



Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			and postmarketing surveillance, J Rheumatol Suppl. 2014 May; 91:47-55
<i>Cantini 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, w ramach którego nie wyszczególniono danych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych z populacji docelowej. Celem przeglądu była ocena terapii stosowanych po niepowodzeniu terapii biologicznej.	Cantini F., Niccoli L., Nannini C. i in., Second-line biologic therapy ptimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis., Seminars in Arthritis and Rheumatism. 47 (2) (pp 183-192), 2017
<i>Carrera 2018</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu przedstawiono wyniki łącznie dla wszystkich chorych a ŁZS występowało jedynie u około 20% chorych w każdej z grup. W badaniu nie przedstawiono osobno wyników dla chorych z populacji docelowej.	Carrera C.G., Dapavo P., Malagoli P. i in., PACE study: real-life Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 100 response with biological agents in moderate-severe Psoriasis., Journal of Dermatological Treatment. 29 (5) (pp 481-486), 2018
<i>Caso 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Caso F., Lubrano E. Del Puente A i in Progress in understanding and utilizing TNF-α inhibition for the treatment of psoriatic arthritis., Expert Rev Clin Immunol. 2016; 12 (3): 315-31
<i>Castelo-Soccio 2009</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Castelo-Soccio L., Van Voorhees A.S., Long-term efficacy of biologics in dermatology. Dermatol Ther. 2009 Jan-Feb; 22 (1): 22-33
<i>Cawson 2014</i>	Niewłaściwa populacja	Mimo, że do opracowania wtórnego włączono badanie przeprowadzone wśród chorych po niepowodzeniu LMPCh ( <i>Genovese 2007</i> ), na podstawie danych przedstawionych w publikacji <i>Cawson 2014</i> niemożliwe było wyciągnięcie wniosków dot. zastosowania ADA w populacji docelowej.	Cawson M.R., Mitchell S.A., Knight C i in., Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis., BMC Musculoskelet Disord. 2014 Jan 20; 15:26
<i>Chastek 2012</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu nie analizowano punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności lub bezpieczeństwa. Oceniano jedynie stosowane wzorce leczenia (ang. <i>treatment patterns</i> )	Chastek B., Fox K.M., Watson C., Gandra S.R., Etanercept and adalimumab treatment patterns in psoriatic arthritis patients enrolled in a commercial health plan., Adv Ther. 2012 Aug; 29 (8): 691-7
<i>Chen 2014</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównywano ADA, ETA, IFX u chorych na choroby zapalne stawów. Nie przedstawiono danych odnośnie niepowodzenia wcześniejszych terapii LMPCh (podano jedynie informację, iż 77,9% chorych na ŁZS stosowało LMPCh, brak takich danych dla podgrupy chorych leczonych ADA).	Chen J.S., Makovey J., Lassere M., i in., Comparative effectiveness of anti-tumor necrosis factor drugs on health-related quality of life among patients with inflammatory arthritis, Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Mar; 66(3): 464-72

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Chimenti 2016</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie wskazano danych nt. wcześniejszego leczenia (niepowodzenia terapii LMPCh) u chorych włączonych do badania. Celem badania była ocena korelacji między stężeniem ADA lub CRP a odpowiedzią na ADA.	Chimenti M.S., Triggianese P., Narcisi A. i in Long-term treatment with adalimumab in psoriatic arthritis: serum adalimumab concentration, immunogenicity and the link with clinical response., J Int Med Res. 2016 Sep; 44 (1 suppl):48-52
<i>Chiricozzi 2017</i>	Niewłaściwa populacja	W grupie chorych na ŁZS stosującej ADA w badaniu, u około 70% chorych zastosowano już uprzednio terapię biologiczną.	Chiricozzi A., Zangrilli A., Bavetta M. i in, Real-life 9-year experience with adalimumab in Psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study., J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Feb; 31 (2): 304-311
<i>Coates 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	ADA podawano w badaniu tylko u 9 chorych, w tym jedynie u 7 chorych z ŁZS.	Coates L.C., Cawkwell L.S., Ng N.W. i in., Sustained response to long-term biologics and switching in psoriatic arthritis: results from real life experience., Ann Rheum Dis. 2008 May;67 (5): 717-9
<i>Corrado 2017</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu przeprowadzono porównawczą ocenę ADA względem ETA i INF. W badaniu nie podano dokładnych danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat liczby wcześniej stosowanych terapii LMPCh. Brak danych wskazujących, że u chorych uczestniczących w badaniu występowała ciężka postać ŁZS (średnia wartość wskaźnika DAS-28 wynosiła 3,87).	Corrado A., Di Bello V., d'Onofrio F. i in., Anti-TNF-α effects on anemia in rheumatoid and psoriatic arthritis., Int J Immunopathol Pharmacol. 2017 Sep; 30 (3): 302-307
<i>Costa 2014</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh. Celem badania była ocena wpływu terapii ADA, ETA lub MTX na składowe zespołu metabolicznego u chorych na ŁZS.	Costa L., Caso F., Attenu M. i in Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients., Clin Rheumatol. 2014 Jun; 33 (6): 833-9
<i>Costa 2017</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh. Analiza przeprowadzona w badaniu dotyczy jedynie podgrupy chorych w wieku powyżej 65 r.ż.	Costa L., Lubrano E., Ramonda R. i in Elderly psoriatic arthritis patients on TNF-α blockers: results of an Italian multicenter study on minimal disease activity and drug discontinuation rate., Clin Rheumatol. 2017 Aug;36 (8): 1797-1802

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Daly 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Daly M., Alikhan A., Armstrong A.W., Combination systemic therapies in psoriatic arthritis., J Dermatolog Treat. 2011 Oct; 22 (5): 276-84
<i>D'Angelo 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	D'Angelo S., Tramontano G., Gilio M. i in Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders., Open Access Rheumatol. 2017 Mar 2; 9: 21-28
<i>De Groot 2013</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh.	De Groot M., Picavet D.I., Van Kuijk A.W.R. i in., A prospective, randomized, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: Effects of adalimumab treatment on lesional and nonlesional skin., Dermatology. 225 (4) (pp 298-303), 2012
<i>Dressler 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, w ramach którego nie wyszczególniono danych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych z populacji docelowej (dla ADA włączono do przeglądu jedynie badanie <i>ADEPT</i> i <i>SPIRIT-P1</i> )	Dressler C., Eisert L., Pham P.A., Nast A., Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a Systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Jul; 33 (7):1249-1260
<i>Driessen 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie, nie będące przeglądem systematycznym, w którym analizowano decyzje refundacyjne dot. terapii biologicznych u chorych na ŁZS w Holandii. Nie przedstawiono danych dla populacji docelowej.	Driessen R.J., de Jong E.M., Salemink G.W., Burer J.H., Analysis of 4-year Dutch reimbursement application data of biological therapies for psoriatic arthritis., Rheumatology (Oxford). 2010 Mar;49 (3): 588-91
<i>Druyts 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Mimo, że do opracowania wtórnego włączono badanie przeprowadzone wśród chorych po niepowodzeniu LMPCh ( <i>Genovese 2007</i> ), na podstawie danych przedstawionych w publikacji <i>Druyts 2017</i> niemożliwe było wyciągnięcie wniosków dot. zastosowania ADA w populacji docelowej.	Druyts E., Palmer J., Baliyepalli C. i in Treatment modifying factors of biologics for psoriatic arthritis: a Systematic review and Bayesian meta-regression, Clin Exp Rheumatol. 2017 Jul-Aug; 35 (4): 681-688
<i>Eder 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu wyniki podano łącznie dla chorych stosujących różne inhibitory TNF. W badaniu tylko 8 z 65 chorych z grupy badanej stosowało ADA.	Eder L., Thavaneswaran A., Chandran V., Gladman D.D., Tumour necrosis factor $\alpha$ blockers are more effective than methotrexate in the inhibition of radiographic joint damage progression among patients with psoriatic arthritis, Ann Rheum Dis. 2014 Jun; 73 (6): 1007-11

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Edwards 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne, mające na celu ocenę zmian dawkowania leków biologicznych. Na podstawie danych przedstawionych w opracowaniu niemożliwa jest ocena skuteczności/ bezpieczeństwa ADA stosowanego u chorych na ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh.	Edwards C.J., Fautrel B., Schulze-Koops H. i in Dosing down with biologic therapies: a Systematic review and clinicians' perspective, <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2017 Nov 1; 56 (11):1847-1856
<i>Esposito 2012</i>	Niewłaściwa interwencja	ADA podawano w badaniu w dawce początkowej wynoszącej 80 mg. W badaniu nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych na ŁZS stosujących ADA.	Esposito M., Giunta A., Mazzotta A. i in., Efficacy and safety of subcutaneous anti-tumor necrosis factor-alpha agents, etanercept and adalimumab, in elderly patients affected by Psoriasis and psoriatic arthritis: An observational long-term study., <i>Dermatology</i> . 225 (4) (pp 312-319), 2012
<i>Fagerli 2013</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki w badaniu podano łącznie dla chorych stosujących różne anty-TNF. W badaniu nie przedstawiono osobno wyników dla chorych na ŁZS stosujących ADA. Jedyny wynik dla tej podgrupy chorych dotyczył oceny czasu kontynuacji leczenia (ang. <i>drug survival</i> ), co nie jest celem niniejszej analizy.	Fagerli K.M., Lie E., van der Heijde D. i in., The role of methotrexate comedication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study, <i>Ann Rheum Dis</i> . 2014 Jan;73 (1):132-7
<i>Farhey 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Farhey Y., Hess E.V., Psoriatic arthritis and its novel therapeutics. <i>Current Rheumatology Reviews</i> . 6 (1) (pp 64-71), 2010
<i>Favalli 2017</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Celem badania nie było ocena skuteczności i bezpieczeństwa ADA. W badaniu analizowano czas kontynuacji leczenia (ang. <i>drug survival</i> ) i przyczyny zaprzestania stosowania leków, co nie jest celem niniejszej analizy.	Favalli E., Pontikaki I., Becciolini A. i in., Real-life 10-year retention rate of first-line anti-TNF drugs for inflammatory arthritides in adult- and juvenile-onset populations: similarities and differences., <i>Clin Rheumatol</i> . 2017 Aug;36 (8): 1747-1755
<i>Feletar 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu brało udział tylko 6 chorych stosujących ADA.	Feletar M., Hall S., Bird P., Evaluation of magnetic resonance imaging responsiveness in active psoriatic arthritis at multiple timepoints during the first 12 weeks of antitumor necrosis factor therapy, <i>Journal of rheumatology</i> 2016, 43 (No 1: 75-80)
<i>Gan 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Gan E., Chong W.S, Tey HL., Therapeutic strategies in Psoriasis patients with psoriatic arthritis: focus on new agents., <i>BioDrugs</i> . 2013 Aug;27 (4):359-73

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Generali 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Generali J., Cada D.J., Adalimumab: psoriatic arthritis, Hospital pharmacy 2006, 41 (4): 336-342
<i>Girolomoni 2012</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, na podstawie którego niemożliwe jest wyciągnięcie wniosków dot. stosowania ADA u chorych na ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh. W ramach przeglądu nie włączano badań dla ADA w populacji docelowej.	Girolomoni G., Altomare G., Ayala F. i in Safety of anti-TNFα agents in the treatment of Psoriasis and psoriatic arthritis., Immunopharmacol 2012 Aug;34 (4) :548-60
<i>Gladman 2007</i>	Niewłaściwa populacja	W publikacji przedstawiono dodatkowe wyniki do wykluczonej publikacji Mease 2005 (badanie ADEPT).	Gladman D.D., Mease P.J., Ritchlin C.T. i in Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight-week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial., Arthritis Rheum. 2007 Feb; 56 (2): 476-88
<i>Gladman 2007a</i>	Niewłaściwa populacja	W publikacji przedstawiono dodatkowe wyniki do wykluczonej publikacji Mease 2005 (badanie ADEPT).	Gladman D.D., Mease P.J., Cifaldi M.A. i in Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial., Ann Rheum Dis. 2007 Feb; 66 (2): 163-8
<i>Gladman 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz.	Gladman D.D., Adalimumab, etanercept and infliximab are equally effective treatments for patients with psoriatic arthritis., Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 Oct;4 (10): 510-1
<i>Gladman 2010a</i>	Niewłaściwa populacja	W publikacji przedstawiono dodatkowe wyniki do wykluczonej publikacji Mease 2005 (badanie ADEPT).	Gladman D.D., Mease P.J., Choy E.H. i in Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT., Arthritis Res Ther. 2010; 12 (3): R113
<i>Glintborg 2011</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu wyniki podano łącznie dla chorych stosujących różne inhibitory TNF. W badaniu nie przedstawiono osobno wyników dla chorych stosujących ADA, za wyjątkiem oceny czasu kontynuacji leczenia (ang. <i>drug survival</i> ) i przyczyny zaprzestania stosowania leków, co nie jest celem niniejszej analizy.	Glintborg B., Østergaard M., Dreyer L. i in Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry., Arthritis Rheum. 2011 Feb; 63 (2): 382-90
<i>Gniadecki 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	List / opis 4 przypadków.	Gniadecki R., Bang B., Sand C., Combination of antitumour necrosis factor-α and anti-interleukin-12/23 antibodies in refractory Psoriasis and psoriatic arthritis: a long-term case-series observational study., Br J Dermatol. 2016 May;174 (5): 1145-6

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Gottlieb 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania <i>SPIRIT-P1</i> . Wcześniej terapię konwencjonalnymi LMPCh przeprowadzono u chorych uczestniczących w badaniu jedynie w przypadku około 20% chorych w każdej z grup. Wyniki podano łącznie.	Gottlieb A., Strand V., Kishimoto M. i in. Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1)., <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2018 Oct 1; 57 (10): 1777-1788
<i>Gudbjornsson 2018</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu przeprowadzono porównawczą ocenę ADA względem ETA i INF. W badaniu nie podano dokładnych danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat liczby wcześniej stosowanych terapii LMPCh. Brak danych wskazujących, że u chorych uczestniczących w badaniu występowała ciężka postać ŁZS (średnia wartość wskaźnika DAS-28 wynosiła ok.4).	Gudbjornsson B., Geirsson A., Krogh N. i in., Low starting dosage of infliximab with possible escalating dosage in psoriatic arthritis gives the same treatment results as standard dosage of adalimumab or etanercept: results from the nationwide Icelandic ICEBIO registry., <i>Psoriasis (Auckl)</i> . 2018 May 4; 8: 13-19
<i>Harty 2012</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki w badaniu podano łącznie dla chorych stosujących różne inhibitory TNF. W badaniu nie przedstawiono osobno wyników dla chorych na ŁZS stosujących ADA.	Harty L., Ng C. Fearon C i in. Joint tenderness and swelling in biologic-treated inflammatory arthritis patients- a tricky trade off? <i>Int J Clin Pract</i> . 2012 Feb;66 (2): 128-31
<i>Heiberg 2007</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki w badaniu podano łącznie dla chorych stosujących różne inhibitory TNF. W badaniu nie przedstawiono osobno wyników dla chorych na ŁZS stosujących ADA.	Heiberg M.S., Kaufmann C., Rødevand E. i in., The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6-month results from a longitudinal, observational, multicentre study., <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007 Aug; 66 (8): 1038-42
<i>Heiberg 2008</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki w badaniu podano łącznie dla chorych stosujących różne inhibitory TNF. W badaniu nie przedstawiono osobno wyników dla chorych na ŁZS stosujących ADA, za wyjątkiem oceny czasu kontynuacji leczenia (ang. <i>drug survival</i> ), co nie jest celem niniejszej analizy.	Heiberg M.S., Koldingsnes W., Mikkelsen K. i in., The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study., <i>Arthritis Rheum</i> . 2008 Feb 15; 59 (2): 234-40
<i>Hochberg 2005</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Hochberg M.C., Lebowitz M.G., Plevy S.E i in., The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: Findings of a consensus panel., <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> . 34 (6) (pp 819-836), 2005
<i>Inciarte-Mundo 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Celem przeglądu było analiza zmniejszenia dawki leków biologicznych. Badanie po hiszpańsku.	Inciarte-Mundo J., Hernández M.V., Rosario V. i in., Reduction of biological agent dose in rheumatic diseases: descriptive analysis of

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			153 patients in clinical practice conditions., Reumatol Clin. 2014 Jan-Feb;10 (1): 10-6
<i>Iragorri 2018</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono danych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych z populacji docelowej.	Iragorri N., Hofmeister M., Spackman E., Hazlewood G., The Effect of Biologic and Targeted Synthetic Drugs on Work- and Productivity-related Outcomes for Patients with Psoriatic Arthritis: A Systematic Review., J Rheumatol. 2018 Aug; 45 (8): 1124-1130
<i>Kalyoncu 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie przedstawiono osobno wyników dla chorych stosujących ADA.	Kalyoncu U., Bayindir O., Oksuz M.F. i in., The Psoriatic Arthritis Registry of Turkey: results of a multicentre registry on 1081 patients., Rheumatology (United Kingdom) 2017, 56 (2): 279-286
<i>Kao 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło łącznie 12 chorych z czego 3 można zakwalifikować do populacji B a pozostałych (tj. poniżej 10 chorych) do populacji A.	Kao P.-H., Hui R.C.-Y., Yang C.-H., Huang Y.-H., Effectiveness and safety of adalimumab in treating moderate to severe Psoriasis patients with psoriatic arthritis in Taiwan., Dermatologica Sinica. 33 (3) (pp 119-123), 2015
<i>Karanikolas 2011</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu uczestniczyli chorzy, których można zakwalifikować do populacji B (ciężka postać ŁZS, uprzednio stosowano co najmniej 2 ksLMPCh). W badaniu przeprowadzono porównawczą ocenę ADA względem cyklosporyny (niewłaściwy komparator w tej populacji chorych).	Karanikolas G.N., Koukli E.M., Katsalira A. i in Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial., J Rheumatol. 2011 Nov; 38 (11): 2466-74
<i>Kaushik 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Kaushik W., Review of Biosimilars of Adalimumab., J Assoc Physicians India. 2017 May; 65 (5 Suppl): 15-21
<i>Kavanaugh 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Kavanaugh A., Tutuncu Z., Catalan-Sanchez T., Update on anti-tumor necrosis factor therapy in the spondyloarthropathies including psoriatic arthritis., Curr Opin Rheumatol. 2006 Jul;18(4): 347-53
<i>Khatri 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Mease 2018</i> , w którym wskazano iż konstrukcja badania nie przewidywała mocy statystycznej dla wnioskowania o przewadze adalimumabu względem placebo.	Khatri A., Klünder B., Peloso P., Othman A., Exposure-response analyses demonstrate no evidence of interleukin 17A contribution to efficacy of ABT-122 in rheumatoid or psoriatic arthritis., Rheumatology (Oxford). 2019 Feb 1; 58 (2): 352-360
<i>Kirson 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne w którym nie wyszczególniono danych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych z populacji docelowej (jedyne włączone badanie	Kirson N., Rao S., Birnbaum H.G., i in, Matching-adjusted indirect comparison of adalimumab vs etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis., J Med Econ. 2013;16 (4): 479-89

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		dla ADA to wykluczone z niniejszej analizy badanie <i>ADEPT</i> ).	
<i>Kristensen 2013</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki w badaniu podano łącznie dla chorych stosujących różne inhibitory TNF. Nie wyszczególniono danych dla chorych leczonych ADA.	Kristensen L.E., Englund M., Neovius M. i in Long-term work disability in patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumour necrosis factor: a population-based regional Swedish cohort study., <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Oct; 72 (10): 1675-9
<i>Lamel 2012</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, na podstawie którego niemożliwe jest wyciągnięcie wniosków dot. stosowania ADA u chorych na ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh. W ramach przeglądu nie włączono dla ADA badań w populacji docelowej (włączono jedynie wykluczone z niniejszej analizy badanie <i>ADEPT</i> ).	Lamel S., Myer K.A., Younes N. i in., Placebo response in relation to clinical trial design: a Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials for determining biologic efficacy in Psoriasis treatment, <i>Arch Dermatol Res.</i> 2012 Nov; 304 (9): 707-17
<i>Landewé 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja <i>post-hoc</i> do wykluczonej publikacji <i>Mease 2005</i> (badanie <i>ADEPT</i> ).	Landewé R., Ritchlin C. Aletaha D. i in Inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis by adalimumab independent of the control of clinical disease activity, <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2019 Jun 1; 58 (6): 1025-1033
<i>Lapadula 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Lapadula G., Marchesoni A., Armuzzi A. i in, Adalimumab in the treatment of immune-mediated diseases., <i>Int J Immunopathol Pharmacol.</i> 2014 Jan-Mar; 27 (1 Suppl):33-48
<i>Lee 2007</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uwzględniono tylko 1 chorego na ŁZS.	Lee H.-H, Song I.-H., Friedrich M. i in., Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists., <i>British Journal of Dermatology.</i> 156 (3) (pp 486-491), 2007
<i>Litinsky 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przeprowadzono porównawczą ocenę dla ADA u chorych po niepowodzeniu LMPCh względem MTX u chorych niestosujących uprzednio MTX. Brak szczegółowych informacji na temat niepowodzenia wcześniejszych terapii ksLMPCh w grupie kontrolnej.	Litinsky Balbir-Gurman A., Wollman J. i in., Ultrasound assessment of enthesitis thickening in psoriatic arthritis patients treated with adalimumab compared to methotrexate., <i>Clin Rheumatol.</i> 2016 Feb;35 (2): 363-70
<i>Lorenzin 2015</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh.	Lorenzin M., Ortolan A., de Hooge M., i in., Lengthening the time intervals between doses of biological agents in psoriatic arthritis patients: A single-center retrospective study., <i>Int J Immunopathol Pharmacol.</i> 2015, Dec;28 (4): 479-87



Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Lubrano 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki w badaniu podano łącznie dla chorych stosujących różne inhibitory TNF. W badaniu nie przedstawiono osobno wyników dla chorych stosujących ADA.	Lubrano E., Parsons W., Perrotta F., Assessment of Response to Treatment, Remission, and Minimal Disease Activity in Axial Psoriatic Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors, J Rheumatol. 2016 May; 43 (5): 918-23
<i>Luchetti 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Luchetti M.M., Benfaremo D., Gabrielli A., Biologics in Inflammatory and Immunomediated Arthritis., Curr Pharm Biotechnol. 2017;18 (12): 989-1007
<i>Mantravadi 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Mantravadi S., Ogdie A., Kraft W., Tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis., Expert Rev Clin Pharmacol. 2017 Aug;10 (8): 899-910
<i>Marchesoni 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Marchesoni A., Olivieri I., Salvarani C. i in., Recommendations for the use of biologics and other novel drugs in the treatment of psoriatic arthritis: 2017 update from the Italian Society of Rheumatology., Clinical and Experimental Rheumatology. 35 (6) (pp 0991-1010), 2017
<i>Martinez-Cutillas 2015</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu nie analizowano punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności lub bezpieczeństwa. Oceniano dawki leków, koszty terapii i modyfikacje dawki. W badaniu analizowano dawkowanie inhibitorów TNF w praktyce względem zalecanych schematów dawkowania.	Martinez-Cutillas J., Alerany-Pardo C., Borrás-Blasco J. i in pathologies: variation between label dosage and real-world use., Expert Rev., Pharmacoecon Outcomes Res. 2015;15 (5): 851-8
<i>McInnes 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne oparte na wynikach wykluczonych z analizy badań ADEPT i SPIRIT P1.	McInnes I.B., Nash P., Ritchlin C. i in., Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: a network meta-analysis, J Comp Eff Res. 2018 Nov; 7 (11): 1107-1123
<i>Mease 2005</i>	Niewłaściwa populacja	Główna publikacja do badania ADEPT. <u>Do badania włączano chorych po niepowodzeniu NLPZ.</u> Brak jest szczegółowych informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh (w publikacji podano liczbę wcześniej stosowanych LMPCh, jednak nie wiadomo jaki % chorych je stosował i czy chorzy ci wykazali niepowodzenie tej terapii).	Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T. i in Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group., Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial., Arthritis Rheum. 2005 Oct; 52 (10): 3279-89

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Mease 2005a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Mease P., Psoriatic arthritis therapy advances., Curr Opin Rheumatol. 2005 Jul; 17 (4): 426-32
<i>Mease 2009</i>	Niewłaściwa populacja	Dodatkowe wyniki dla wykluczonej publikacji <i>Mease 2005</i> (badanie <i>ADEPT</i> ).	Mease P., Ory P., Sharp J. i in Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT)., Ann Rheum Dis. 2009 May; 68 (5): 702-9
<i>Mease 2010</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza zbiorcza danych z badań <i>CHAMPION</i> , <i>REVEAL</i> (populacja chorych na łuszczycę) i <i>ADEPT</i> pod kątem oceny objawów ŁZS. Badanie <i>ADEPT</i> (publikacja <i>Mease 2005</i> ) zostało wykluczone z niniejszej analizy.	Mease P.J., Signorovitch J., Yu A.P. i in., Impact of adalimumab on symptoms of psoriatic arthritis in patients with moderate to severe Psoriasis: A pooled analysis of randomized clinical trials., Dermatology. 220 (1) (pp 1-7), 2010
<i>Mease 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja <i>post-hoc</i> do wykluczonego badania <i>ADEPT</i> .	Mease P., Heckaman M., Kary S., Kupper H., Application and modifications of minimal disease activity measures for patients with psoriatic arthritis treated with adalimumab: subanalyses of ADEPT, J Rheumatol. 2013 May;40 (5): 647-52
<i>Mease 2017a</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do wykluczonego badania <i>Mease 2005</i> (badanie <i>ADEPT</i> ).	Mease P., Kavanaugh A., Coates L. i in., Prediction and benefits of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis and active skin disease in the ADEPT trial., RMD Open. 2017 Jul 18;3 (1): e000415
<i>Mease 2017b</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do wykluczonego badania <i>SPIRIT-P1</i> . Wcześniejszą terapię konwencjonalnymi LMPCh przeprowadzono u chorych uczestniczących w badaniu jedynie w przypadku około 20% chorych w każdej z grup. Wyniki podano łącznie.	Mease P., van der Heijde D., Ritchlin C. i in Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1., Ann Rheum Dis. 2017 Jan; 76 (1): 79-87
<i>Mease 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu wskazano, iż konstrukcja badania nie przewidywała mocy statystycznej dla wnioskowania o przewadze adalimumabu względem placebo.	Mease P., Genovese M., Weinblatt M. i in., Phase II Study of ABT-122, a Tumor Necrosis Factor- and Interleukin-17A-Targeted Dual Variable Domain Immunoglobulin, in Patients with Psoriatic Arthritis With an Inadequate Response to Methotrexate, Arthritis Rheumatol. 2018 Nov; 70 (11): 1778-1789
<i>Merola 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, w którym nie uwzględniono badań pierwotnych włączonych do niniejszej analizy, umożliwiających wnioskowanie na temat zastosowania	Merola J.F., Lockshin B., Mody E.A., Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis., Seminars in Arthritis and Rheumatism. 47 (1) (pp 29-37), 2017

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		ADA w populacji chorych na ŁZS po niepowodzeniu LMPCh. Celem przeglądu była ocena terapii stosowanych po niepowodzeniu terapii biologicznej.	
<i>Migliore 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	List / Komentarz do publikacji <i>Migliore 2012a</i>	Migliore A., Bizzi E., Broccoli S., Laganà B., Indirect comparison of etanercept, infliximab, and adalimumab for psoriatic arthritis: mixed treatment comparison using placebo as common comparator, Clin Rheumatol. 2012 Jan;31 (1): 193-4
<i>Minozzi 2016</i>	Niewłaściwa populacja	Mimo, że do opracowania wtórnego włączono badanie przeprowadzone wśród chorych po niepowodzeniu LMPCh (np. <i>Genovese 2007</i> ), na podstawie danych przedstawionych w publikacji <i>Minozzi 2016</i> niemożliwe było wyciągnięcie wniosków dot. zastosowania ADA w populacji docelowej.	Minozzi S., Bonovas S., Lytras T. i in., Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a Systematic review and meta-analysis, Expert Opin Drug Saf. 2016 Dec;15 (sup1): 11-34
<i>Mori 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu ADA stosowało jedynie pięciu chorych.	Mori Y., Kuwahara Y., Chiba S., Itoi E., Efficacy of methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors in Japanese patients with active psoriatic arthritis., Mod Rheumatol. 2015 May; 25 (3): 431-4
<i>Morita 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	ADA podawano w badaniu w innym schemacie dawkowania niż wskazany w kryteriach włączenia (dawka początkowa 80 mg).	Morita A., Okuyama R., Katoh N. i in., Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with psoriatic arthritis and inadequate response to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A prospective, observational study., Mod Rheumatol. 2019 Mar 5:1-11
<i>Moverley 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki w badaniu podano łącznie dla chorych stosujących różne leki biologiczne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla ADA.	Moverley A., Coates L., Marzo-Ortega H. i in., A feasibility study for a randomised controlled trial of treatment withdrawal in psoriatic arthritis (REMOVAL of treatment for patients in REMission in psoriatic Arthritis (RETREAT (F))), Clinical rheumatology 2015 (34), No 8: 1407-1412
<i>Murage 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne, w którym nie uwzględniono badań pierwotnych, umożliwiających wnioskowanie na temat zastosowania ADA w populacji chorych na ŁZS po niepowodzeniu LMPCh. Celem przeglądu nie była ocena skuteczności i bezpieczeństwa a analiza utrzymywania terapii.	Murage M.J., Tongbram V.; Feldman S.R. i in., Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, Psoriasis, and psoriatic arthritis: A Systematic literature review., Patient Preference and Adherence. 12 (pp 1483-1503), 2018

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Nakagawa 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	U większości chorych uczestniczących w badaniu zastosowano ADA w dawce początkowej wynoszącej 80 mg. Tylko 22 chorych stosowało ADA w dawce początkowej 40 mg. W badaniu nie przedstawiono osobnych wyników dla tej grupy chorych.	Nakagawa H., Tanaka Y., Sano S. i in Real-World Postmarketing Study of the Impact of Adalimumab Treatment on Work Productivity and Activity Impairment in Patients with Psoriatic Arthritis., <i>Adv Ther.</i> 2019 Mar;36 (3): 691-707
<i>Nash 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Korekta do wykluczonej publikacji <i>Nash 2018a</i> .	Nash P., McInnes I.B., Mease P.J., in Correction to: Secukinumab Versus Adalimumab for Psoriatic Arthritis: Comparative Effectiveness up to 48 Weeks Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison., <i>Rheumatol Ther.</i> 2018 Dec; 5 (2): 595
<i>Nash 2018a</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie na podstawie wyników badań <i>FUTURE II</i> (dla sekukinumabu) i <i>ADEPT</i> . Badanie <i>ADEPT</i> (publikacja <i>Mease 2005</i> ) zostało wykluczone z niniejszej analizy.	Nash P., McInnes I.B., Mease P. i in., Secukinumab Versus Adalimumab for Psoriatic Arthritis: Comparative Effectiveness up to 48 Weeks Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison., <i>Rheumatol Ther.</i> 2018 Jun; 5 (1): 99-122
<i>Nast 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, w którym nie uwzględniono badań umożliwiających wnioskowanie na temat zastosowania ADA w populacji chorych na ŁZS po niepowodzeniu LMPCh. W ramach przeglądu nie włączono dla ADA badań w populacji docelowej.	Nast A., Rosumeck S., Seidenschneur K., Biosimilars: a Systematic review of published and ongoing clinical trials of antipsoriatics in chronic inflammatory diseases., <i>J Dtsch Dermatol Ges.</i> 2015 Apr;13 (4): 294-300
<i>Olteanu 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, w którym nie uwzględniono badań umożliwiających wnioskowanie na temat zastosowania ADA w populacji chorych na ŁZS po niepowodzeniu LMPCh. W ramach przeglądu nie włączono dla ADA badań w populacji docelowej.	Olteanu R., Zota A., Constantin M., Biosimilars: An Update on Clinical Trials (Review of Published and Ongoing Studies., <i>Acta Dermatovenerol Croat.</i> 2017 Apr;25 (1): 57-66
<i>O'Regan 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	List / Komentarz do publikacji <i>Migliore 2012a</i> .	O'Regan C., Errors noted in re: Migliore A, Bizzi E, Broccoli S Laganà. Indirect comparison of etanercept, infliximab, and adalimumab for psoriatic arthritis: mixed treatment comparison using placebo as common comparator. Published online June 21st, 2011, <i>Clin Rheumatol.</i> 2011 Dec; 30 (12): 1647-8
<i>Paccou 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Paccou J., Wendling D., Current treatment of psoriatic arthritis: update based on a Systematic literature review to establish French Society for Rheumatology (SFR) recommendations for managing spondyloarthritis, <i>Joint Bone Spine.</i> 2015 Mar; 82 (2): 80-5

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Palazzi 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Palazzi C., D'Angelo S., Leccese P. i in., Safety of anti-tumor necrosis factor agents in psoriatic arthritis-an update., Expert Opinion on Drug Safety. 13 (2) (pp 191-196), 2014
<i>Papoutsaki 2007</i>	Niewłaściwa populacja	Celem badania była ocena ADA stosowanego po niepowodzeniu terapii biologicznej.	Papoutsaki M., Chimenti M.-S., Costanzo A. i in., Adalimumab for severe Psoriasis and psoriatic arthritis: An open-label study in 30 patients previously treated with other biologics., Journal of the American Academy of Dermatology. 57 (2) (pp 269-275), 2007
<i>Paul 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>BELIEVE</i> , w którym uczestniczyli chorzy na łuszczycę. ADA podano w badaniu w innym dawkowaniu niż w kryteriach włączenia (80 mg w tyg 0.).	Paul C. van de Kerkhof. P, Puig L. i in., Influence of psoriatic arthritis on the efficacy of adalimumab and on the treatment response of other markers of Psoriasis burden: subanalysis of the BELIEVE study., Eur J Dermatol. 2012 Nov-Dec; 22 (6): 762-9
<i>Perrotta 2016</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh. Ponadto wyniki dla chorych leczonych ADA przedstawiono jedynie na nieczytelnym wykresie (Fig. 1)	Perrotta FM., Lubrano E., Subcutaneous anti-TNF alfa induced sustained minimal disease activity and remission in psoriatic arthritis patients: a retrospective study Postgrad Med. 2016 Sep;128 (7): 693-6
<i>Perrotta 2016a</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu wyniki podano łącznie dla chorych stosujących różne inhibitory TNF. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh.	Perrotta F.M., Marchesoni A., Lubrano E., Minimal Disease Activity and Remission in Psoriatic Arthritis Patients Treated with Anti-TNF-α Drugs J Rheumatol. 2016 Feb; 43 (2): 350-5
<i>Pirowska 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu wyniki podano łącznie dla chorych stosujących różne inhibitory TNF lub łącznie dla ŁZS i łuszczycy. Nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych na ŁZS stosujących ADA.	Pirowska M., Goździalska A., Lipko-Godlewska S. i in., Autoimmunogenicity during anti-TNF therapy in patients with Psoriasis and psoriatic arthritis., Postepy Dermatol Alergol. 2015 Aug;32 (4): 250-4
<i>Poddubnyy 2009</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Poddubnyy D., Rudwaleit M., Adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis., Expert Rev Clin Immunol. 2009 Nov;5 (6): 671-81
<i>Poddubnyy 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Poddubnyy D., Rudwaleit M., Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis Expert Opin Drug Saf. 2011 Jul;10 (4): 655-73

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Poggenborg 2013</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh.	Poggenborg R., Bird P., Boonen A. i., Pattern of bone erosion and bone proliferation in psoriatic arthritis hands: a high-resolution computed tomography and radiography follow-up study during adalimumab therapy., Scand J Rheumatol. 2014; 43 (3): 202-8
<i>Poggenborg 2014</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh.	Poggenborg R., Wiell C., Bøyesen P. i in., No overall damage progression despite persistent inflammation in adalimumab-treated psoriatic arthritis patients: results from an investigator-initiated 48-week comparative magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography trial., Rheumatology (Oxford). 2014 Apr; 53 (4): 746-56
<i>Potenza 2018</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh.	Potenza M., Peris K., Berardesca E. i in., Use of biological drugs in patients with Psoriasis and psoriatic arthritis in Italy: Results from the PSONG survey., Dermatol Ther. 2018 Jan; 31 (1)
<i>Raychaudhuri 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Raychaudhuri S., Wilken R., Sukhov A. i in., Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies., J Autoimmun. 2017 Jan; 76: 21-37
<i>Reygaerts 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Mimo, że do opracowania wtórnego włączono badanie przeprowadzone wśród chorych po niepowodzeniu LMPCh (np. <i>Genovese 2007</i> ), na podstawie danych przedstawionych w publikacji <i>Reygaerts 2018</i> niemożliwe było wyciągnięcie wniosków dot. zastosowania ADA w populacji docelowej.	Reygaerts T., Mitrovic S., Fautrel B., Gossec L., Effect of biologics on fatigue in psoriatic arthritis: A Systematic literature review with meta-analysis., Joint Bone Spine. 2018 Jul; 85 (4): 405-410
<i>Ritchlin 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do wykluczonej publikacji <i>Mease 2005</i> .	Ritchlin C.T., The efficacy and safety of adalimumab in psoriatic arthritis, Current rheumatology reports 2006 (8): 5: 329
<i>Rudwaleit 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	W publikacji przedstawiono <u>łącną analizę</u> danych z 2 badań klinicznych - <i>RHAPSODY</i> (badanie przeprowadzone u chorych na ZZSK) i <i>STEREO</i> .	Rudwaleit M., Van den Bosch F., Kron M. i in., Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy., Arthritis Research and Therapy. 12 (3) (no pagination), 2010
<i>Saad 2009</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Celem badania nie była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii a analiza utrzymywania terapii i powodów przerwania leczenia. W badaniu analizowano	Saad A., Ashcroft D.M., Watson K.D. i in., British Society for Rheumatology Biologics Register., Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis:

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		tzw. wytrwałość (ang. <i>persistence</i> ) w stosowaniu leków i czynniki na nią wpływające.	observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register., <i>Arthritis Res Ther.</i> 2009; 11 (2): R52
<i>Saber 2010</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu wyniki podano łącznie dla chorych stosujących różne inhibitory TNF. Nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych na ŁZS stosujących ADA.	Saber T.P., Ng C.T., Renard G. i in., Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? <i>Arthritis Res Ther.</i> 2010; 12 (3): R94
<i>Santos 2017</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh. Około 30-40% chorych stosowało w badaniu ADA jako II lub III linię terapii biologicznej.	Santos H., Eusébio M., Borges J. i in., Effectiveness of early adalimumab therapy in psoriatic arthritis patients from Reuma.pt - EARLY PsA., <i>Acta Reumatol Port.</i> 2017 Oct-Dec;42 (4): 287-299
<i>Saougou 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie podano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh. W badaniu tylko 10 chorych stosowało ADA.	Saougou I., Markatseli T.E., Papagoras C. i in., Sustained clinical response in psoriatic arthritis patients treated with anti-TNF agents: a 5-year open-label observational cohort study., <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2011 Apr; 40 (5): 398-406
<i>Saraceno 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Saraceno R., Bavetta M., Zangrilli A. i in., Adalimumab in the treatment of plaque-type Psoriasis and psoriatic arthritis, <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2013 Sep; 13 (9):1325-34
<i>Sbidian 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, na podstawie którego niemożliwe jest wyciągnięcie wniosków dot. stosowania ADA u chorych na ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh. Celem przeglądu była ocena terapii stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej.	Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I i in., Systemic pharmacological treatments for chronic plaque Psoriasis: A network meta-analysis., <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2017 (12) (no pagination), 2017
<i>Scarpa 2011</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu wyniki podano łącznie dla chorych stosujących różne inhibitory TNF. W badaniu tylko 7 chorych stosowało ADA.	Scarpa R., Atteno M., Lubrano E. i in., The effectiveness and safety of TNF-alpha blockers in the treatment of early psoriatic arthritis: an Italian multicentre longitudinal observational pilot study, <i>Clin Rheumatol.</i> 2011 Aug; 30 (8): 1063-7
<i>Sondag 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, na podstawie którego niemożliwe jest wyciągnięcie wniosków dot. stosowania ADA u chorych na ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh.	Sondag M., Verhoeven F., Guillot X. i in., Efficacy of new treatments for dactylitis of psoriatic arthritis: update of literature review., <i>Clin Rheumatol.</i> 2019 Feb; 38 (2): 591-596

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Soriano 2006</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, na podstawie którego niemożliwe jest wyciągnięcie wniosków dot. stosowania ADA u chorych na ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh (jedyne włączone badanie dla ADA to badanie <i>ADEPT</i> ).	Soriano E., McHugh N.J., Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A Systematic review., J Rheumatol. 2006 Jul; 33 (7): 1422-30
<i>Soubrier 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie przedstawiono osobno wyników dla chorych na ŁZS stosujących ADA. Jedyny wynik dla tej podgrupy chorych dotyczył oceny czasu kontynuacji leczenia (ang. <i>drug survival</i> ), oraz zaprzestania leczenia ADA, co nie jest celem niniejszej analizy.	Soubrier A., Bele-Philippe P., Cortet B. i in., Treatment response, drug survival and safety of anti-tumour necrosis factor $\alpha$ therapy in 193 patients with psoriatic arthritis: a twelve-year "real life" experience., Joint Bone Spine. 2015 Jan; 82 (1): 31-7
<i>Soubrier 2016</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu przeprowadzono porównawczą ocenę ADA względem ETA i INF. W badaniu nie podano dokładnych danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Średnia liczba zastosowanych uprzednio ksLMPCh wynosiła poniżej 2. Brak danych wskazujących, że u chorych uczestniczących w badaniu występowała ciężka postać ŁZS (średnia wartość wskaźnika DAS-28 wynosiła 4,1).	Soubrier M., Pereira B., Frayssac T. i in., Psoriatic arthritis treated by anti-TNFs: a monocentric trial of 102 cases in Auvergne, France., Clin Exp Rheumatol. 2016 Nov-Dec;34 (6): 1059-1064
<i>Strand 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza badań <i>FUTURE I</i> , <i>FUTURE II</i> (dla sekukinumabu) i badania <i>ADEPT</i> przeprowadzonych u chorych na ŁZS. Badanie <i>ADEPT</i> (publikacja <i>Mease 2005</i> ) zostało wykluczone z niniejszej analizy.	Strand V., Betts K., Mittal M. i in., Comparative Effectiveness of Adalimumab versus Secukinumab for the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Matching-Adjusted Indirect Comparison., Rheumatol Ther. 2017 Dec;4 (2): 349-362
<i>Strand 2017a</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, na podstawie którego niemożliwe jest wyciągnięcie wniosków dot. stosowania ADA u chorych na ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh.	Strand V., Balsa A., Al-Saleh J. i in., Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review, BioDrugs. 2017, Aug; 31 (4): 299-316
<i>Strand 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, na podstawie którego niemożliwe jest wyciągnięcie wniosków dot. stosowania ADA u chorych na ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh (jedyne włączone badanie dla ADA to badanie <i>ADEPT</i> ).	Strand V., Elaine Husni M., Betts K. i in., Network meta-analysis and cost per responder of targeted Immunomodulators in the treatment of active psoriatic arthritis, BMC Rheumatol. 2018 Feb 12; 2:3
<i>Szántó 2016</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh (w badaniu wskazano	Szántó S., Poór G., Opris D. i in., Improved clinical, functional and work outcomes in spondyloarthritis during real-life adalimumab treatment in central-eastern Europe, J Comp Eff Res. 2016 Aug; 5 (5): 475-85



Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		jedynie, iż u chorych na ŁZS najczęściej stosowanym uprzednio lekiem był MTX (22,5%).	
<i>Thaçi 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie przedstawiono wyników dla chorych ogółem a jedynie w podziale na podgrupy wyodrębnione ze względu na ocenę stopnia nasilenia zmian łuszczycowych. Chorych podzielono na grupy o łagodnym, umiarkowanym i ciężkim stopniu nasilenia zmian skórnych w przebiegu łuszczycy. Celem niniejszej analizy nie jest ocena skuteczności ADA w zależności od stopnia nasilenia łuszczycy, a ocena skuteczności ADA u chorych na ŁZS.	Thaçi D., Behrens F. Greger G. i in., Association between skin and joint involvement in patients with psoriatic arthritis treated with adalimumab: analysis of data from a German non-interventional study., <i>Dermatology</i> . 2015; 230 (3): 213-21
<i>Thorlund 2012</i>	Niewłaściwa populacja	Mimo, że do opracowania wtórnego włączono badanie przeprowadzone wśród chorych po niepowodzeniu LMPCh (np. <i>Genovese 2007</i> ), na podstawie danych przedstawionych w publikacji <i>Thorlund 2012</i> niemożliwe było wyciągnięcie wniosków dot. zastosowania ADA w populacji docelowej.	Thorlund K., Druyts E., Aviña-Zubieta J.A., Mills E.J., Anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis, <i>Biologics</i> . 2012; 6: 417-27
<i>Tillett 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu wyniki podano łącznie dla chorych stosujących różne inhibitory TNF. Nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych na ŁZS stosujących ADA.	Tillett W., Shaddick G., Jobling A. i in., Effect of anti-TNF and conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug treatment on work disability and clinical outcome in a multicenter observational cohort study of psoriatic arthritis., <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2017 Apr 1; 56 (4): 603-612
<i>Tsuji 2013</i>	Niewłaściwa interwencja	Większość chorych otrzymała ADA w początkowej dawce 80 mg (chorzy niestosujący wcześniej MTX). Tylko 8 chorych stosowało ADA w dawce wskazanej w kryteriach włączenia.	Tsuji S., Higashiyama M., Inaoka M. i in., Effects of adalimumab therapy on musculoskeletal manifestations and health-related quality of life in patients with active psoriatic arthritis., <i>Mod Rheumatol</i> . 2013 May; 23 (3): 529-37
<i>van der Heijde 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>SPIRIT-P1</i> . Wcześniejszą terapię konwencjonalnymi LMPCh przeprowadzono u chorych uczestniczących w badaniu jedynie w przypadku około 20% chorych w każdej z grup. Wyniki podano łącznie.	van der Heijde D., Gladman D., Kishimoto M. i in., Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1), <i>J Rheumatol</i> . 2018 Mar; 45 (3): 367-377
<i>van der Heijde 2019</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu przedstawiono wyniki jedynie dla porównania ADA z TOF (PLC chorzy stosowali w badaniu jedynie przez 3 miesiące i potem terapię zmieniono na TOF).	van der Heijde D., Gladman D., FitzGerald O. i in., Radiographic Progression According to Baseline C-reactive Protein Levels and

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		Nie wyszczególniono w badaniu danych dla porównania ADA z PLC.	Other Risk Factors in Psoriatic Arthritis Treated with Tofacitinib or Adalimumab., J Rheumatol. 2019 Mar 1. pii: jrheum.180971
<i>van Kuijk 2009</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh.	van Kuijk A., Gerlag D. Vos K. i in., A prospective, randomised, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue., Ann Rheum Dis. 2009 Aug; 68 (8): 1303-9
<i>van Kuijk 2010</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu nie analizowano punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności lub bezpieczeństwa. Oceniano parametry metabolizmu kostnego. Dodatkowe wyniki dot. biomarkerów do wykluczonej publikacji <i>van Kuijk 2009</i> .	van Kuijk A., DeGroot J., Koeman R. i in., Soluble biomarkers of cartilage and bone metabolism in early proof of concept trials in psoriatic arthritis: effects of adalimumab versus placebo., PLoS One. 2010 Sep 3; 5 (9)
<i>Wcisło-Dziadecka 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Wcisło-Dziadecka D., Zbiciak-Nylec M., Brzezińska-Wcisło L., Mazurek U., TNF- $\alpha$ in a molecularly targeted therapy of Psoriasis and psoriatic arthritis. Postgrad Med J. 2016 Mar; 92 (1085):172-8
<i>Wick 2005</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uwzględniono jedynie 3 chorych na ŁZS.	Wick M.C., Ernestam S, Lindblad S, i in., Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital., Scand J Rheumatol. 2005 Sep-Oct;34 (5): 353-8.
<i>Yeaw 2014</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu nie analizowano punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności lub bezpieczeństwa. Oceniano wzorce leczenia (ang. <i>treatment patterns</i> ) po zaprzestaniu terapii ADA, IFX lub ETA.	Yeaw J., Watson C., Fox K.M. i in., Treatment patterns following discontinuation of adalimumab, etanercept, and infliximab in a US managed care sample., Adv Ther. 2014 Apr; 31 (4): 410-25
<i>Zangrilli 2018</i>	Niewłaściwa populacja	U chorych uczestniczących w badaniu ŁZS występował jedynie w przypadku 58% chorych. W badaniu wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych. Nie wyszczególniono wyników dla chorych na ŁZS.	Zangrilli A., Bavetta M., Scaramella M., Bianchi L., Long-term treatment of psoriatic patients with adalimumab reduces disease severity and maintains a favorable lipid pattern and a low Atherogenic Index., G Ital Dermatol Venereol. 2018 Apr; 153 (2):146-154
<i>Zisapel 2015</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania. Brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniej stosowanych terapii LMPCh.	Zisapel M. Zisman D., Madar-Balakirski N. i in., Prevalence of TNF- $\alpha$ blocker immunogenicity in psoriatic arthritis., J Rheumatol. 2015 Jan; 42 (1): 73-8

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Zisman 2014	Niewłaściwa populacja	Celem badania była ocena częstości występowania zakażenia wirusem półpaśca u chorych stosujących m.in. inhibitory TNF. Nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych z populacji docelowej, stosujących ADA.	Zisman D., Bitterman H., Shalom G. i in., Psoriatic arthritis treatment and the risk of herpes zoster., Ann Rheum Dis. 2016 Jan;75 (1):131-5

## 12.8.2. III etap przeglądu

**Tabela 140.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów**

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>BIODOPT</i> (Uhrenholt 2019)	Niewłaściwa metodyka	Protokół do badania <i>BIODOPT</i> (w publikacji nie przedstawiono wyników badania).	Uhrenholt L., Schlemmer A, Hauge E-M. i in., Dosage reduction and discontinuation of biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: protocol for a pragmatic, randomised controlled trial (the BIological Dose OPTimisation (BIODOPT) trial), BMJ Open 2019; 9 (7): 1-11
<i>Cantini 2009</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Cantini 2008</i> włączonego do analizy, zawierająca dla populacji docelowej dokładnie te same wyniki, które przedstawiono w publikacji <i>Cantini 2008</i> .	Cantini F., Niccoli L., Nannini C. i in., Criteria, frequency, and duration of clinical remission in psoriatic arthritis patients with peripheral involvement requiring second-line drugs, J Rheumatol Suppl. 2009 Aug; 83: 78-80
<i>Chimenti 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe zawierające dane głównie dotyczące RZS.	Chimenti M.S., Graceffa D., Perricone R. i in., Anti-TNF $\alpha$ discontinuation in rheumatoid and psoriatic arthritis: Is it possible after disease remission, Autoimmun Rev. 2011 Aug;10 (10): 636-40
<i>Fabroni 2014</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyło 268 chorych na spondyloartropatii (w tym 213 chorych na ŁZS) poddanych terapii inhibitorami TNF $\alpha$ , z których	Fabroni M., Cantarini L., Caso F. i in., Drug retention rates and treatment discontinuation among anti-TNF- $\alpha$ agents in psoriatic

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		większość nie przerwała terapii ze względu na uzyskanie odpowiedzi na leczenie.	arthritis and ankylosing spondylitis in clinical practice, Mediators Inflamm. 2014; 2014: 862969
<i>Haddad 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyło 146 chorych, spośród których 17 przerwało leczenie lub zmniejszyło dawkę inhibitora TNF. Z 17 chorych leczenie z powodu uzyskania remisji choroby przerwało 11 chorych, jednak wyniki przedstawiono wyłącznie dla łącznie 17 chorych.	Haddad A., Thavaneswaran A., Ruiz-Arruza I., Minimal disease activity and anti-tumor necrosis factor therapy in psoriatic arthritis, Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 May;67 (6): 842-7
<i>Kadar 2014</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyło 11 chorych, co do których lekarz zdecydował o zaprzestaniu terapii biologicznej. Nie przedstawiono danych dla chorych, którzy zakończyli leczenie w związku z uzyskaniem remisji choroby.	Kádár G., Balázs E., Soós B. I in., Disease activity after the discontinuation of biological therapy in inflammatory rheumatic diseases, Clin Rheumatol. 2014 Mar; 33 (3): 329-33
<i>Lyu 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca schematów leczenia i zmian dawkowania leków.	Lyu R., Govoni M., Ding Q. i in., Treatment persistence among patients with rheumatoid disease (RA, AS, PsA) treated with subcutaneous biologics in Germany, Rheumatol Int. 2016 Jan; 36 (1): 143-53
<i>Mease 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do rejestru CORRONA, w której przedstawiono dane w podziale na chorych poddanych wcześniej terapii inhibitorami TNF i takich, którzy nie byli uprzednio leczeni lekami z tej grupy.	Mease P.J., Karki C., Liu M. i in., Discontinuation and switching patterns of tumour necrosis factor inhibitors (TNFi) in TNFi-naive and TNFi-experienced patients with psoriatic arthritis: an observational study from the US-based Corrona registry, RMD Open. 2019 Apr 24;5 (1): e 000880
<i>Moverley 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane, pilotażowe, z którym dokonano randomizacji 11 chorych do zaprzestania terapii inhibitorem TNF lub ksLMPCh. Tylko 6 chorych przyjmowało leki biologiczne. Przedstawiono dane tylko nt. odsetka chorych, u których po przerwaniu terapii doszło do wzrostu aktywności choroby	Moverley A., Coates L., Marzo-Ortega H. i in., A feasibility study for a randomised controlled trial of treatment withdrawal in psoriatic arthritis (REmoval of treatment for patients in REmission in psoriatic ArThritis (RETREAT (F))), Clin Rheumatol. 2015 Aug;34 (8): 1407-12
<i>Rotar 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym porównano leczenie GOL względem pozostałych inhibitorów TNF ogółem. Celem badania było określenie wskaźników związanych z trwaniem leczenia. W badaniu nie przedstawiono danych dotyczących chorych, u których przerwano	Rotar Ž., Tomšič M., Praprotnik S. i in., The persistence of golimumab compared to other tumour necrosis factor-α inhibitors in daily clinical practice for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: observations from the Slovenian nation-wide longitudinal registry of patients treated with biologic disease-modifying

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		leczenie biologiczne w związku z uzyskaniem niskiej aktywności choroby.	antirheumatic drugs-BioRx.si, Clin Rheumatol. 2019 Feb;38 (2): 297-305
<i>Rudwaleit 2010</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone z udziałem chorych z badań <i>RHAPSODY (Rudwaleit 2010)</i> i <i>STEREO</i> , którzy byli w nich leczeni ADA (chorzy mogli być wcześniej leczeni INF lub ETA - brak chorych, którzy przerwali leczenie z powodu uzyskania odpowiedzi na leczenie).	Rudwaleit M., Van den Bosch F., Kron M. i in., Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy, Arthritis Res Ther. 2010; 12 (3): R117
<i>Saougou 2011</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, w którym nie analizowano chorych po przerwaniu terapii z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby.	Saougou I., Markatseli T.E., Papagoras C. i in., Sustained clinical response in psoriatic arthritis patients treated with anti-TNF agents: a 5-year open-label observational cohort study, Semin Arthritis Rheum. 2011 Apr; 40 (5): 398-406
<i>Wolf 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym porównywano chorych zmieniających/kończących terapię z przyczyn niemedycznych z chorymi kontynuującymi leczenie.	Wolf D., Skup M., Yang H. i in., Clinical Outcomes Associated with Switching or Discontinuation from Anti-TNF Inhibitors for Nonmedical Reasons, Clin Ther. 2017 Apr; 39 (4): 849-862.e6

## 12.9. Skale oceny jakości badań

**Tabela 141.**  
**Kryteria Cook**

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

**Tabela 142.**  
**Skala AMSTAR 2**

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 143.**

**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		

Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 144.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 145.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNE</b>			
<i>Uwaga:</i> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
<b>Dobór próby</b>			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*	..... (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	



2) Reprezentatywność populacji badanej	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Ekspozycja</b>			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	..... (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

**Tabela 146.**

**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
<b>Dobór próby</b>			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnej ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	..... (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnej ____ w danej społeczności	*	

	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Punkt końcowy</b>			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	..... (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	..... (max. ***)
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	..... (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

**Tabela 147.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

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

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

**Tabela 148.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

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

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

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

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania



## 12.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 151.

**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>✦ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>✦ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>✦ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>✦ metodyki badań</li> </ul>	Tak, rozdział 3 (w tym 3.3, 3.4, 3.5.2)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.5.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4 - 6
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.5.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.3.2, 3.4.2, 12.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3 (3.3.4, 3.4.4) i 12.8
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 12.7

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 12.7
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 12.7
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 12.7
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 12.7
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 12.7
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 12.7
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 12.7
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 4 - 6
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 8



## 13. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	46
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	55
Tabela 3. Wstępna charakterystyka badań włączonych do analizy .....	64
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>OPAL Broaden</i> (publikacje <i>Mease 2017</i> , <i>Helliwell 2018</i> i <i>Strand 2019</i> ), <i>Hellman 2019</i> , <i>Behrens 2018</i> , <i>GISEA</i> (publikacje <i>Iannone 2014</i> i <i>Iannone 2016</i> ), <i>STEREO</i> (publikacje <i>Van den Bosch 2010</i> i <i>Van den Bosch 2015</i> ), <i>Teoli 2012</i> , <i>ACCLAIM</i> (publikacja <i>Gladman 2010</i> ), <i>Atteno 2010</i> , <i>BSRBR</i> (publikacje <i>Saad 2010</i> i <i>Saad 2010a</i> ), <i>Genovese 2007</i> .....	76
Tabela 5. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>OPAL Broaden</i> i <i>Genovese 2007</i> .....	118
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych <i>OPAL Broaden</i> , <i>Genovese 2007</i> i <i>Atteno 2010</i> wg zaleceń Cochrane .....	127
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	133
Tabela 8. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR .....	138
Tabela 9. Częstość występowania odpowiedzi wg kryteriów PsARC.....	141
Tabela 10. Częstość występowania odpowiedzi w skali PASI75.....	142
Tabela 11. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych.....	144
Tabela 12. Częstość występowania zmiany jakości życia .....	148
Tabela 13. Zmiana oceny aktywności choroby względem wartości początkowych ....	151

---

<b>Tabela 14. Częstość występowania określonej aktywności choroby .....</b>	<b>153</b>
<b>Tabela 15. Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych względem wartości początkowych .....</b>	<b>154</b>
<b>Tabela 16. Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniętych .....</b>	<b>154</b>
<b>Tabela 17. Zmiana oceny zapalenia palców względem wartości początkowych .....</b>	<b>155</b>
<b>Tabela 18. Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia palców .....</b>	<b>156</b>
<b>Tabela 19. Zmiana liczby opuchniętych i tkliwych stawów względem wartości początkowych .....</b>	<b>157</b>
<b>Tabela 20. Zmiana oceny stawów i skóry względem wartości początkowych .....</b>	<b>157</b>
<b>Tabela 21. Częstość występowania zmiany w ocenie stawów i skóry .....</b>	<b>158</b>
<b>Tabela 22. Zmiana wyniku oceny zmian docelowych względem wartości początkowych .....</b>	<b>158</b>
<b>Tabela 23. Zmiana oceny zmęczenia względem wartości początkowych .....</b>	<b>159</b>
<b>Tabela 24. Częstość występowania zmiany w ocenie zmęczenia .....</b>	<b>160</b>
<b>Tabela 25. Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS względem wartości początkowych .....</b>	<b>161</b>
<b>Tabela 26. Częstość występowania zmiany nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS .....</b>	<b>162</b>
<b>Tabela 27. Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych .....</b>	<b>162</b>
<b>Tabela 28. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR .....</b>	<b>164</b>
<b>Tabela 29. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC .....</b>	<b>164</b>

---

---

<b>Tabela 30. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych.....</b>	<b>165</b>
<b>Tabela 31. Zmiana wyniku ogólnej oceny aktywności choroby względem wartości początkowych .....</b>	<b>166</b>
<b>Tabela 32. Zmiana liczby obrzękniętych i bolesnych stawów względem wartości początkowych .....</b>	<b>166</b>
<b>Tabela 33. Zmiana wyniku oceny zmian docelowych względem wartości początkowych .....</b>	<b>167</b>
<b>Tabela 34. Częstość występowania braku lub minimalnej aktywności łuszczycy według oceny lekarza .....</b>	<b>167</b>
<b>Tabela 35. Zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych.....</b>	<b>168</b>
<b>Tabela 36. Zmiana wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych .....</b>	<b>168</b>
<b>Tabela 37. Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych .....</b>	<b>168</b>
<b>Tabela 38. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 – porównanie ADA względem ETA.....</b>	<b>170</b>
<b>Tabela 39. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 – porównanie ADA względem INF .....</b>	<b>170</b>
<b>Tabela 40. Częstość występowania remisji klinicznej – porównanie ADA względem ETA .....</b>	<b>171</b>
<b>Tabela 41. Częstość występowania remisji klinicznej – porównanie ADA względem INF.....</b>	<b>171</b>
<b>Tabela 42. Częstość występowania minimalnej aktywności choroby – porównanie ADA względem ETA.....</b>	<b>172</b>
<b>Tabela 43. Wynik kwestionariusza HAQ-DI – porównanie ADA względem ETA .....</b>	<b>173</b>
<b>Tabela 44. Wynik kwestionariusza HAQ-DI – porównanie ADA względem INF .....</b>	<b>174</b>
<b>Tabela 45. Ocena w skali PASI – porównanie ADA względem ETA .....</b>	<b>175</b>

---

---

<b>Tabela 46. Ocena w skali PASI – porównanie ADA względem INF .....</b>	<b>176</b>
<b>Tabela 47. Liczba bolesnych stawów – porównanie ADA względem ETA.....</b>	<b>176</b>
<b>Tabela 48. Liczba bolesnych stawów – porównanie ADA względem INF .....</b>	<b>177</b>
<b>Tabela 49. Liczba obrzękniętych stawów – porównanie ADA względem ETA .....</b>	<b>178</b>
<b>Tabela 50. Liczba obrzękniętych stawów – porównanie ADA względem INF.....</b>	<b>178</b>
<b>Tabela 51. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR – porównanie ADA vs ETA.....</b>	<b>181</b>
<b>Tabela 52. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR – porównanie ADA vs INF .....</b>	<b>183</b>
<b>Tabela 53. Częstość występowania remisji choroby – porównanie ADA vs ETA .....</b>	<b>185</b>
<b>Tabela 54. Częstość występowania remisji choroby – porównanie ADA vs INF .....</b>	<b>186</b>
<b>Tabela 55. Wynik kwestionariusza SF-36 – porównanie ADA vs ETA .....</b>	<b>187</b>
<b>Tabela 56. Wynik kwestionariusza SF-36 – porównanie ADA vs INF.....</b>	<b>187</b>
<b>Tabela 57. Wskaźnik SF-6D – porównanie ADA vs ETA .....</b>	<b>188</b>
<b>Tabela 58. Wskaźnik SF-6D – porównanie ADA vs INF.....</b>	<b>188</b>
<b>Tabela 59. Wynik kwestionariusza HAQ – porównanie ADA vs ETA .....</b>	<b>189</b>
<b>Tabela 60. Wynik kwestionariusza HAQ – porównanie ADA vs INF.....</b>	<b>189</b>
<b>Tabela 61. Częstość występowania poprawy wyniku kwestionariusza HAQ – porównanie ADA vs ETA.....</b>	<b>191</b>
<b>Tabela 62. Częstość występowania poprawy wyniku kwestionariusza HAQ – porównanie ADA vs INF .....</b>	<b>191</b>
<b>Tabela 63. Aktywność choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 po 18 miesiącach terapii – porównanie ADA vs ETA.....</b>	<b>192</b>

---

---

<b>Tabela 64. Aktywność choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 po 18 miesiącach terapii – porównanie ADA vs INF .....</b>	<b>192</b>
<b>Tabela 65. Ranking opcji terapeutycznych pod kątem oceny skuteczności leczenia (SUCRA) .....</b>	<b>198</b>
<b>Tabela 66. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR.....</b>	<b>201</b>
<b>Tabela 67. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC .....</b>	<b>202</b>
<b>Tabela 68. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR .....</b>	<b>202</b>
<b>Tabela 69. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI.....</b>	<b>203</b>
<b>Tabela 70. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny wskaźnika PsAJAI.....</b>	<b>203</b>
<b>Tabela 71. Wskaźnik PsAJAI .....</b>	<b>204</b>
<b>Tabela 72. Częstość występowania remisji choroby .....</b>	<b>205</b>
<b>Tabela 73. Ocena jakości życia .....</b>	<b>208</b>
<b>Tabela 74. Częstość występowania zmiany wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych &gt;MCID .....</b>	<b>209</b>
<b>Tabela 75. Ocena aktywności choroby .....</b>	<b>210</b>
<b>Tabela 76. Częstość występowania minimalnej aktywności choroby .....</b>	<b>211</b>
<b>Tabela 77. Aktywność zapalenia przyczepów ścięgniętych na podstawie wskaźnika LEI.....</b>	<b>211</b>
<b>Tabela 78. Częstość występowania zapalenia przyczepów ścięgniętych .....</b>	<b>212</b>
<b>Tabela 79. Wynik oceny zapalenia palców .....</b>	<b>213</b>

---

---

<b>Tabela 80. Częstość występowania zapalenia palców.....</b>	<b>213</b>
<b>Tabela 81. Liczba obrzękniętych i tkliwych stawów.....</b>	<b>214</b>
<b>Tabela 82. Nasilenie łuszczycy i łuszczycy paznokci .....</b>	<b>216</b>
<b>Tabela 83. Częstość występowania łuszczycy i łuszczycy paznokci.....</b>	<b>218</b>
<b>Tabela 84. Nasilenie bólu według oceny chorego na podstawie skali VAS .....</b>	<b>219</b>
<b>Tabela 85. Wynik kwestionariusza WLQ.....</b>	<b>221</b>
<b>Tabela 86. Stężenie CRP .....</b>	<b>222</b>
<b>Tabela 87. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR.....</b>	<b>224</b>
<b>Tabela 88. Częstość występowania funkcjonalnej remisji choroby .....</b>	<b>224</b>
<b>Tabela 89. Ocena aktywności choroby .....</b>	<b>225</b>
<b>Tabela 90. Częstość występowania określonej aktywności choroby.....</b>	<b>226</b>
<b>Tabela 91. Ocena w skali PASI .....</b>	<b>227</b>
<b>Tabela 92. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza HAQ .....</b>	<b>227</b>
<b>Tabela 93. Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych.....</b>	<b>228</b>
<b>Tabela 94. Częstość występowania opuchniętych i tkliwych stawów.....</b>	<b>228</b>
<b>Tabela 95. Częstość występowania BSA <math>\leq</math>3%.....</b>	<b>228</b>
<b>Tabela 96. Ocena nasilenia bólu.....</b>	<b>229</b>
<b>Tabela 97. Częstość występowania zmiany nasilenia bólu .....</b>	<b>229</b>
<b>Tabela 98. Ocena stężenia CRP.....</b>	<b>230</b>
<b>Tabela 99. Częstość występowania zgonów .....</b>	<b>232</b>

---

---

<b>Tabela 100. Częstość występowania działań niepożądanych .....</b>	<b>232</b>
<b>Tabela 101. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>233</b>
<b>Tabela 102. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>236</b>
<b>Tabela 103. Częstość występowania zgonu .....</b>	<b>240</b>
<b>Tabela 104. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>241</b>
<b>Tabela 105. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>242</b>
<b>Tabela 106. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie ADA względem ETA .....</b>	<b>245</b>
<b>Tabela 107. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie ADA względem INF .....</b>	<b>247</b>
<b>Tabela 108. Częstość występowania zgonu – porównanie ADA vs ETA .....</b>	<b>248</b>
<b>Tabela 109. Częstość występowania zgonu – porównanie ADA vs INF .....</b>	<b>249</b>
<b>Tabela 110. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie ADA vs ETA .....</b>	<b>250</b>
<b>Tabela 111. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie ADA vs INF .....</b>	<b>251</b>
<b>Tabela 112. Ranking opcji terapeutycznych pod kątem oceny bezpieczeństwa leczenia (SUCRA) .....</b>	<b>256</b>
<b>Tabela 113. Częstość występowania zgonu .....</b>	<b>258</b>
<b>Tabela 114. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych .....</b>	<b>259</b>
<b>Tabela 115. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>259</b>
<b>Tabela 116. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>261</b>
<b>Tabela 117. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>262</b>

---

---

<b>Tabela 118. Częstość występowania nawrotu choroby.....</b>	<b>267</b>
<b>Tabela 119. Zmiany w parametrach składowych oceny nawrotu choroby.....</b>	<b>269</b>
<b>Tabela 120. Czas do wystąpienia nawrotu choroby.....</b>	<b>270</b>
<b>Tabela 121. Czas trwania remisji choroby.....</b>	<b>271</b>
<b>Tabela 122. Czas do wystąpienia nawrotu choroby.....</b>	<b>272</b>
<b>Tabela 123. Zmiana wyniku w skali PASI.....</b>	<b>273</b>
<b>Tabela 124. Zmiana aktywności choroby wg DAS28-ESR.....</b>	<b>275</b>
<b>Tabela 125. Zmiana stężenia CRP.....</b>	<b>277</b>
<b>Tabela 126. Częstość utraty korzyści klinicznej z leczenia.....</b>	<b>279</b>
<b>Tabela 127. Częstość nawrotu choroby.....</b>	<b>280</b>
<b>Tabela 128. Czas do utraty korzyści klinicznej z leczenia.....</b>	<b>281</b>
<b>Tabela 129. Czas do wystąpienia nawrotu choroby (ang. <i>rebound</i>).....</b>	<b>282</b>
<b>Tabela 130. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem.....</b>	<b>304</b>
<b>Tabela 131. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem.....</b>	<b>323</b>
<b>Tabela 132. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem.....</b>	<b>324</b>
<b>Tabela 133. Zakończone (nieopublikowane) i trwające badania kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej.....</b>	<b>377</b>
<b>Tabela 134. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap przeglądu.....</b>	<b>379</b>

---



---

<b>Tabela 135. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap przeglądu.....</b>	<b>380</b>
<b>Tabela 136. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – II etap przeglądu .....</b>	<b>382</b>
<b>Tabela 137. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy ..</b>	<b>383</b>
<b>Tabela 138. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.....</b>	<b>388</b>
<b>Tabela 139. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....</b>	<b>437</b>
<b>Tabela 140. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....</b>	<b>459</b>
<b>Tabela 141. Kryteria Cook.....</b>	<b>462</b>
<b>Tabela 142. Skala AMSTAR 2.....</b>	<b>462</b>
<b>Tabela 143. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....</b>	<b>463</b>
<b>Tabela 144. Ocena jakości danych wg skali NICE.....</b>	<b>464</b>
<b>Tabela 145. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....</b>	<b>464</b>
<b>Tabela 146. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych .....</b>	<b>465</b>
<b>Tabela 147. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....</b>	<b>467</b>
<b>Tabela 148. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>.....</b>	<b>468</b>
<b>Tabela 149. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....</b>	<b>470</b>
<b>Tabela 150. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....</b>	<b>470</b>
<b>Tabela 151. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>.....</b>	<b>471</b>



---

---

## 14. Spis rysunków

<b>Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – I i II etap przeglądu.....</b>	<b>52</b>
<b>Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – III etap przeglądu.....</b>	<b>59</b>

## 15. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ACR NPF 2018	American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation, American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis, <i>Arthritis &amp; Rheumatology</i> 2018, Vol. 71, No. 1, January 2019, pp 5–32
	
AOTMiT 2019a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Xeljanz, tofacitinibum, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., EAN: 5907636977100 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego B.35. « Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) », <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6057-99-2019-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6057-99-2019-zlc</a> (data dostępu: 20.08.2019 r.)
AOTMiT 2019b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Taltz, Ixekizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, EAN: 5909991282950 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego B.35. "Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)" <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6059-100-2019-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6059-100-2019-zlc</a> (data dostępu: 20.08.2019 r.)
Behrens 2016	Behrens F., Koehm M., Arndt U. i in Does Concomitant Methotrexate with Adalimumab Influence Treatment Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis? Data from a Large Observational Study, <i>J Rheumatol.</i> 2016 Mar; 43 (3): 632-9
Bożek 2016	Bożek A. Reich A, W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy ?, <i>Forum Derm.</i> 2016, 2: 1, 6–11
Bożek 2017	Bożek A. Reich A., The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment, <i>Adv Clin Exp Med.</i> 2017, 26 (5): 851–85
Braun 2007	Braun J., McHugh N., Singh A. i in., Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly, <i>Rheumatology</i> 2007, 46: 999–1004
Bruce 2005	Bruce B., Fries J.F., The Health Assessment Questionnaire (HAQ), <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2005, 23 (5 Suppl 39): 14-8
CADTH 2018	CADTH, Common drug review, Clinical Review Report, Ixekizumab (Taltz), August 2018, 1-111
Chandran 2007	Chandran V., Bhella S., Schentag C. i in., Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007, 66 (7): 936-9
ChPL Hyrimoz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf</a> <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Remicade®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 30.08.2019 r.)
Clegg 1996	Clegg D.O., Reda D.J., Mejias E. i in., Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis, <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 1996, Vol. 39, No. 12, pp: 2013-2020
Coates 2009	Coates L.C., Fransen J., Helliwell P.S., Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment, <i>Ann Rheum Dis</i> 2010, 69: 48-53

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Coates 2018	Coates L.C., Orbai A., Morita A. i in., Achieving minimal disease activity in psoriatic arthritis predicts meaningful improvements in patients' health-related quality of life and productivity, BMC Rheumatology 2018, 2: 24
Coates 2018a	Coates L.C., Tillett W., Shaddick G. i in., Value of the Routine Assessment of Patient Index Data 3 in Patients With Psoriatic Arthritis: Results From a Tight-Control Clinical Trial and an Observational Cohort, Arthritis Care & Research 2018, Vol. 70, No. 8, pp: 1198-1205
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126 (5): 376-80
CTCAE 2010	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
Dworkin 2008	Dworkin R.H., Turk D.C., Wzrwich K.W., i in., Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations, The Journal of Pain 2008, 9 (2): 105-121
EMA 2004	European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal Products indicated for the treatment of psoriasis, CHMP/EWP/2454/02 corr, London 2004, 1-18
EMA 2006	European Medicines Agency, Guideline On Clinical Investigation Of Medicinal Products For The Treatment Of Psoriatic Arthritis, 2006, 1-10
EULAR 2016	European League Against Rheumatism, European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update, 2016, Ann Rheum Dis 2016;75:499–510
EuroQoL Group 1990	The EuroQoL Group pod red. Williams A., EuroQoL - a new facility for the measurement of health-related quality of life, Health Policy 1990, 16: 199-208
Feldman 1996	Feldman S.R., Fleischer A.B., Reboussin D.M. i in., The Self-Administered Psoriasis Area and Severity Index Is Valid and Reliable, The Journal of Investigative Dermatology 1996, Vol. 106., No. 1
Felson 1995	Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. i in., American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid, Arthritis, Arthritis Rheum 1995, 38: 727–35
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 16.08.2019 r.)
Fransen 2006	Fransen J., Antoni C., Mease P.J. i in., Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors, Ann Rheum Dis 2006, 65: 1373–1378
Gestel 1998	Gestel A.M., Haagsma C.J., van Riel P.L.C.M., Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts, Arthritis & Rheumatism 1998, Vol. 41, No. 10, pp: 1845-1850
Gottlieb 2008	Gottlieb A., MD, Korman N.J., MD, Gordon K.B. i in., Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics, J Am Acad Dermatol 2008, (58): 851-864
Healy 2008	Healy P.J., Helliwell P.S., Measuring Clinical Enthesitis in Psoriatic Arthritis: Assessment of Existing Measures and Development of an Instrument Specific to Psoriatic Arthritis, Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) 2008, Vol. 59, No. 5, pp: 686-691
Helliwell 2017	Helliwell P.S., Waxman R., Modification of the psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS), Annals of the Rheumatic Diseases 2018, 77, pp: 467-468
Higgins 2011	Higgins J.P.T., Green S. (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration 2011, <a href="http://www.cochrane-handbook.org">www.cochrane-handbook.org</a> (data dostępu 22.08.2019 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Husni 2017	Husni E. M., Merola J. F., Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis Psychosocial burden in PsA. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2017
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis, UROLOGY 2004, 64: 976–981
Jani 2005	Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf</a> (data dostępu: 7.08.2019 r.)
Krajewska-Włodarczyk 2012	Krajewska-Włodarczyk M., Występowanie zespołu metabolicznego i zaburzeń metabolicznych u chorych z łuszczykowym zapaleniem stawów, Poznań 2012, 1-129
Kristensen 2006	Kristensen L., The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: Results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden, Arthritis Rheum. 2006 Feb;54 (2): 600-6.
Lee 2010	Lee S., Mendelson A., Sarnes E. The Burden of Psoriatic Arthritis A Literature Review from a Global Health Systems Perspective. P&T, 2010 (35) 680-690
Leonardi 2017	Leonardi C.L., Blauvelt A., Sofen H.L. i in., Rapid improvements in health-related quality of life and itch with ixekizumab treatment in randomized phase 3 trials: results from UNCOVER-2 and UNCOVER-3, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017, 31(9) : 1483-1490
Maksymowych 2011	Maksymowych W.P., Mease P. J., Rao S. i in., Effect Of Adalimumab On Function, Health-Related Quality Of Life, Work Productivity, And Daily Activities In Patients With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis, Abstracts of the American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting 2011, <a href="https://acr.confex.com/acr/2011/webprogram/Paper22554.html">https://acr.confex.com/acr/2011/webprogram/Paper22554.html</a> (data dostępu 12.08.2019 r.)
Malinowski 2016	Malinowski K., Kawalec P., Koszty utraconej produktywności pacjentów z zapalnymi schorzeniami stawów w Polsce, 2016, 1-18
Matusiak 2012	Matusiak Ł., Szepietowski J., Jakość życia pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem, Przegl Dermatol 2012, 99, 637–646
Mease 2011	Mease P.J., Measures of Psoriatic Arthritis, Arthritis Care & Research 2011, Vol. 63, No. S11, pp: S64-S85
Merola 2018	Merola J.F., Espinoza L.R., Fleischmann R., Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis, RMD Open 2018, 4: e000656
NFZ 2012	NFZ, Załącznik nr 49 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku, 2012, 1-19
NICE 2010	National Institute for Health and Care Excellence, Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. Technology appraisal guidance [TA199], 2010, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta199">https://www.nice.org.uk/guidance/ta199</a> (data dostępu: 18.08.2019 r.)
Prevoo 1995	Prevoo M.L.L., van 'T Hof M.A., Kuper H.H. i in., Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis, Arthritis & Rheumatism 1995, Vol. 38, No. 1, pp: 44-48
PRISMA	PRISMA Statement <a href="http://www.prisma-statement.org/statement.htm">http://www.prisma-statement.org/statement.htm</a> (data dostępu: 6.08.2019 r.)
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	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
Schoels 2015	Schoels M.M., Aletaha D., Alasti F., Smolen J.S., Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score, <i>Ann Rheum Dis</i> 2016, 75: 811–818
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017; 358: j4008
Strand 2012	Strand V., Rentz A.M., Cifaldi M.A. i in., Health-related Quality of Life Outcomes of Adalimumab for Patients with Early Rheumatoid Arthritis: Results from a Randomized Multicenter Study, <i>The Journal of Rheumatology</i> 2012, 39, 1: 63-72
Strand 2018	Strand V., Secukinumab Provides Early and Sustained Improvements in Health-Related Quality of Life in Patients with Psoriatic Arthritis: Pooled Results from the Secukinumab Phase 3 Trial Program, <a href="https://acr.confex.com/acr/2018/meetingapp.cgi/Paper/73673">https://acr.confex.com/acr/2018/meetingapp.cgi/Paper/73673</a> (data dostępu 12.08.2019 r.)
Szczeklik 2018	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Teresiak-Mikołajczak 2019	ISB Zdrowie, Chorzy z łuszczycą mają (ciągle) ograniczony dostęp do leczenia biologicznego, <a href="https://www.isbzdrowie.pl/2019/01/chorzy-z-luszczyca-maja-ciagle-ograniczony-dostep-do-leczenia-biologicznego/">https://www.isbzdrowie.pl/2019/01/chorzy-z-luszczyca-maja-ciagle-ograniczony-dostep-do-leczenia-biologicznego/</a> (data dostępu: 18.08.2019 r.)
Tłustochowicz 2016	Tłustochowicz W., Świerkot J., Stanisławska-Biernat E., Łuszczykowe zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, <i>Reumatologia</i> 2016; supl. 1: 22–25
Turska 2009	Turska W., Skowron A., Metodyka oceny jakości życia, <i>Farm Pol</i> 2009, 65(8): 572-580
Unia Stowarzyszeń Chorych na Łuszczycę i ŁZS	Wypowiedź prezes Unii Stowarzyszeń Chorych na Łuszczycę i ŁZS, <a href="https://www.medexpress.pl/pacjenci-z-luszczyca-licza-ze-nowy-rok-zapewni-poprawe-ich-trudnej-sytuacji/69271">https://www.medexpress.pl/pacjenci-z-luszczyca-licza-ze-nowy-rok-zapewni-poprawe-ich-trudnej-sytuacji/69271</a> (data dostępu: 18.08.2019 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <i>Dz.U.</i> 2011 Nr 122 Poz. 696
Ward 2015	Ward M.M., Guthrie L.C., Alba M.I., Clinically important changes in individual and composite measures of rheumatoid arthritis activity, <i>Ann Rheum Dis</i> 2015, 74: 1691-1696
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 <a href="http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf">http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf</a> (data dostępu: 16.08.2019 r.)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
<b>Publikacje włączone do analizy</b>	
Araujo 2013	Araujo E., Finzel S., Englbrecht M. i in., High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013, 0:1–6.
Ash 2012	Ash Z., Gaujoux-Viala C., Gossec L. i in., A Systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Mar; 71 (3): 319-26
Atteno 2010	Atteno M., Peluso R., Costa L. i in., Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	response to previous disease-modifying antirheumatic drugs., Clin Rheumatol. 2010 Apr; 29 (4): 399-403
Behrens 2018	Behrens F., Koehm M., Schwaneck E.C. i in., Minimal disease activity is a stable measure of therapeutic response in psoriatic arthritis patients receiving treatment with adalimumab, Rheumatology (Oxford). 2018 Nov 1; 57 (11): 1938-1946
Cantini 2008	Cantini F., Niccoli L., Nannini C. i in., Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring second-line drugs, Rheumatology (Oxford) 2008 Jun;47 (6): 872-6
Chimenti 2013	Chimenti M.S., Esposito M., Giunta A., Remission of psoriatic arthritis after etanercept discontinuation: analysis of patients' clinical characteristics leading to disease relapse, Int J Immunopathol Pharmacol. 2013 Jul-Sep; 26 (3): 833-8
Desai 2016	Desai R.J., Thaler K.J., Mahlknecht P. i in., Comparative Risk of Harm Associated With the Use of Targeted Immunomodulators: A Systematic Review., Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Aug; 68 (8): 1078-88
Dommasch 2011	Dommasch E.D., Abuabara K., Shin D. i in., The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials., J Am Acad Dermatol. 2011 Jun; 64 (6): 1035-50
Donahue 2012	Donahue K.E., Jonas D., Hansen R.A. i in., Drug Therapy for Psoriatic Arthritis in Adults: Update of a 2007 Report [Internet]., Agency for Healthcare Research and Quality (US); AHRQ Comparative Effectiveness Reviews 2012 Apr. Report No.: 12-EHC024-EF
EMA 2005	EMA, HUMIRA Procedure number: EMEA/H/C/481/II/22, Scientific Discussion, London, 23 June 2005, 1-14
Fénix-Caballero 2013	Fénix-Caballero S., Alegre-del Rey E.J., Castaño-Lara R., Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis., J Clin Pharm Ther. 2013 Aug; 38 (4): 286-93
Gartlehner 2009	Gartlehner G., Thieda P., Morgan L.C. i in., Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Report Update 2 [Internet], Oregon Health & Science University; 2009
Genovese 2007	Genovese M.C., Mease P.J., Thomson G.T. i in., Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy., J Rheumatol. 2007 May; 34 (5): 1040-50
Gladman 2010	Gladman D., Sampalis J.S., Illouz O., Guérette B., Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study., J Rheumatol. 2010 Sep;37 (9): 1898-906
Harrold 2018	Harrold L.R., Stolshek B.S., Rebello S. i in., Rebound in Measures of Disease Activity and Symptoms in Corrona Registry Patients with Psoriatic Arthritis Who Discontinue Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy after Achieving Low Disease Activity, J Rheumatol. 2018 Jan;45 (1): 78-82
Helliwell 2018	Helliwell P., Coates L.C., FitzGerald O. i in., Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease., Arthritis Res Ther. 2018 Oct 29; 20 (1): 242
Hellman 2019	Hellman U., Engström-Laurent A., Larsson A., Lindqvist U., Hyaluronan concentration and molecular mass in psoriatic arthritis: biomarkers of disease severity, resistance to treatment, and outcome, Scand J Rheumatol. 2019 Apr 29;1-10
Huynh 2017	Huynh D.H., Boyd T.A., Etzel C.J. i in., Persistence of low disease activity after tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) discontinuation in patients with psoriatic arthritis, RMD Open. 2017 Jan 16;3 (1): e000395
Iannone 2015	Iannone F., Lopriore S., Bucci R., i in., Two-year survival rates of anti-TNF-α therapy in psoriatic arthritis (PsA) patients with either polyarticular or oligoarticular PsA, Scand J Rheumatol. 2015 May;44 (3): 192-9

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Iannone 2016	Iannone F., Lopriore S., Bucci R. i in., Longterm Clinical Outcomes in 420 Patients with Psoriatic Arthritis Taking Anti-tumor Necrosis Factor Drugs in Real-world Settings., J Rheumatol. 2016 May;43 (5): 911-7
Lemos 2014	Lemos L., de Oliveira Costa J., Almeida A.M. i in., Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a Systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety., Rheumatol Int. 2014 Oct; 34 (10): 1345-60
Lu 2019	Lu C., Wallace B., Waljee A.K. i in., Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A Systematic review and network meta-analysis, Semin Arthritis Rheum. 2019 Jun 10
Mease 2017	Mease P., Hall S., FitzGerald O. i in., Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis., N Engl J Med. 2017 Oct 19; 377 (16): 1537-1550
Migliore 2012a	Migliore A., Bizzi E., Broccoli S., Laganà B., Indirect comparison of etanercept, infliximab, and adalimumab for psoriatic arthritis: mixed treatment comparison using placebo as common comparator., Clin Rheumatol. 2012 Jan;31 (1): 133-7
Mourad 2019	Mourad A., Gniadecki R., Treatment of Dactylitis and Enthesitis in Psoriatic Arthritis with Biologic Agents: A Systematic Review and Metaanalysis, J Rheumatol. 2019 Mar 1.
Pham 2019	Pham P.A., Dressler C., Eisert L., Time until onset of action when treating psoriatic arthritis: meta-analysis and novel approach of generating confidence intervals, Rheumatol Int. 2019 Apr; 39 (4): 605-618
Rodgers 2011	Rodgers M., Epstein D., Bojke L. i in., Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a Systematic review and economic evaluation., Health Technol Assess. 2011 Feb;15 (10)
Saad 2008	Saad A.A., Symmons D.P., Noyce P.R. i in., Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: Systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials., J Rheumatol. 2008 May; 35 (5): 883-90
Saad 2010	Saad A.A., Ashcroft D.M., Watson K.D. i in., Improvements in quality of life and functional status in patients with psoriatic arthritis receiving anti-tumor necrosis factor therapies, Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Mar; 62 (3): 345-53
Saad 2010a	Saad A.A., Ashcroft D.M., Watson K.D. i in., BSRBR. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register, Rheumatology (Oxford). 2010 Apr; 49 (4): 697-705
Strand 2019	Strand V., de Vlam K., Covarrubias-Cobos J.A i in., Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden-a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs., RMD Open. 2019 Jan 11; 5 (1)
Teoli 2012	Teoli M., Zangrilli A., Chimenti M.S. i in., Evaluation of clinical and ultrasonographic parameters in psoriatic arthritis patients treated with adalimumab: a retrospective study, Clin Dev Immunol. 2012; 2012: 823854
Thaler 2012	Thaler K.J., Gartlehner G., Kien C. i in., Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report [Internet]., Oregon Health & Science University; 2012 Mar. Drug Class Reviews
Ungprasert 2016	Ungprasert P., Thongprayoon C., Davis J.M., Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis., Semin Arthritis Rheum. 2016 Feb;45 (4): 428-38
Van den Bosch 2010	Van den Bosch F., Manger B., Goupille P. i in., Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions, Ann Rheum Dis. 2010 Feb; 69 (2): 394-9



Odwołanie	Opis bibliograficzny
Van den Bosch 2015	Van den Bosch F., Kavanaugh A., Kron M. i in., Clinical remission in patients with active psoriatic arthritis treated with adalimumab and correlations in joint and skin manifestations., J Rheumatol. 2015 Jun; 42 (6): 952-9
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>	
ADRReports	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków, <a href="https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages">https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages</a> (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Hyrimoz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf</a> <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 30.07.2019 r.)
EMA 2018	EMA, Assessment report Hyrimoz. Procedure No. EMEA/H/C/004320/0000, May 2018, 1-130
FDA 2011a	The U.S. Food and Drug Administration (FDA), FDA Drug Safety Communication: Drug labels for the Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFα) blockers now include warnings about infection with Legionella and Listeria bacteria, 2011, <a href="https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm">https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm</a> (data dostępu: 30.07.2019 r.)
FDA 2011b	The U.S. Food and Drug Administration (FDA), FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Safety Review update on reports of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine, <a href="http://wayback.archive-it.org/7993/20170112031812/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm">http://wayback.archive-it.org/7993/20170112031812/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm</a> (data dostępu 30.07.2019 r.)
FDA 2015a	The U.S. Food and Drug Administration (FDA), Information on Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi), <a href="https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109340.htm">https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109340.htm</a> (data dostępu 10.01.2019 r.)
FDA 2015b	The U.S. Food and Drug Administration (FDA), Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between April – June 2015, <a href="https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugeffects/ucm484292.htm">https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugeffects/ucm484292.htm</a> (data dostępu 10.01.2019 r.)
FDA 2018	Food and Drug Administration, Highlights on prescribing information. Hyrimoz (adalimumab) injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2018. Revised 10/2018, <a href="https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/fda_labels/DB00051.pdf?1543522358">https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/fda_labels/DB00051.pdf?1543522358</a> (data dostępu: 30.07.2019 r.)
PRAC 2012a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 3-5 September 2012, EMA/PRAC/571481/2012 Final, 2012, 1-24
PRAC 2012b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 26-29 November 2012, EMA/36832/2013, 2012, 1-53
PRAC 2013a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 4-7 November 2013, EMA/PRAC/729184/2013, 2013, 1-57
PRAC 2013b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 7-10 October 2013, EMA/PRAC/708968/2013 Corr., 2013, 1-73
PRAC 2013c PRAC 2013e	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 8-11 April 2013, EMA/PRAC/332071/2013 Corr., 2013, 1-79
PRAC 2013d	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 10-13 June 2013, EMA/PRAC/430682/2013, 2013, 1-71

Odwołanie	Opis bibliograficzny
PRAC 2013f	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 13-16 May 2013, EMA/PRAC/336080/2013, 2013, 1-84
PRAC 2014	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 7-10 April 2014, EMA/315293/2014, 2014, 1-90
PRAC 2015a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 5-8 October 2015, EMA/PRAC/725044/2015, 2015, 1-99
PRAC 2015b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 9-12 March 2015, EMA/PRAC/176901/2015 Corr, 2015, 1-6
PRAC 2015c	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 6-9 July 2015, EMA/PRAC/450903/2015, 2015, 1-6
PRAC 2016a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 10-13 May 2016, EMA/PRAC/457201/2016, 2016, 1-90
PRAC 2016b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 30 November - 3 December 2016, EMA/PRAC/788914/2015, 2016, 1-9
PRAC 2016c	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 11-14 April 2016, EMA/PRAC/319149/2016, 2016, 1-87
PRAC 2016d	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 26-29 September 2016, EMA/PRAC/634818/2016, 2016, 1-7
PRAC 2016e	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 08-11 February 2016, EMA/PRAC/251925/2016, 2016, 1-89
PRAC 2017	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes for the meeting on 29 August -1 September 2017, 2017, 1-136
PRAC 2018	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 08-11 January 2018, 2018, 1-105
[REDACTED]	[REDACTED]
URPLWMI PB 2008	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Doniesienia o chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym u pacjentów leczonych produktem Humira® (adalimumab), Warszawa 2008, 1-2
WHO UMC	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu 30.07.2019 r.)