



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

Analiza kliniczna
Wersja 1.3

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 08.06.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

W dniu 08.06.2021 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.25.2021.AM.6. Pierwotnie analiza została zakończona 21.04.2021 r. W ramach uzupełnienia oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki prostego zestawienia danych z badania dla UPA i badań dla komparatorów dotyczących głównych kategorii zdarzeń rozpatrywanych w ramach oceny bezpieczeństwa.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis przeglądu systematycznego; • Kontrola obliczeń; • Podsumowanie wyników; • Opis punktów końcowych; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis ograniczeń; • Dyskusja; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Ocena stosunku korzyści do zagrożeń.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	18
3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie.....	20
3.1. Źródła danych	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. Ocena jakości badań.....	21
3.4. Strategia wyszukiwania	21
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	23
3.6. Badania włączone	27
3.6.1. Opracowania wtórne	30
3.6.2. Badania pierwotne	30
3.6.3. Dodatkowe publikacje	40
3.7. Ekstrakcja danych.....	41
3.8. Ocena jakości informacji	41
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	45
4. Przegląd systematyczny – porównanie pośrednie (NMA)	48
4.1. Źródła danych	48
4.2. Selekcja odnalezionych badań.....	49

4.3. Ocena jakości badań.....	49
4.4. Strategia wyszukiwania	49
4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	50
4.6. Badania włączone	54
4.6.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności badań pierwotnych włączonych do NMA	57
4.6.2. Punkty końcowe	88
4.6.3. Ocena jakości informacji	94
4.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	96
4.8. Ekstrakcja danych.....	98
5. Ocena skuteczności UPA względem leków biologicznych na podstawie NMA .	99
5.1. Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej	99
5.1.1. Odpowiedź ASAS.....	102
5.1.2. BASDAI50.....	103
5.2. Wyniki NMA	105
5.2.1. Analiza podstawowa	105
5.2.2. Analiza wrażliwości	106
6. Ocena skuteczności UPA±BSC względem PLC±BSC na podstawie badania SELECT-AXIS I.....	108
6.1. Wynik w skali ASAS	109
6.1.1. Odpowiedź ASAS.....	109
6.1.2. Zmiana wyniku ASAS HI	114
6.2. Wynik w skali ASDAS.....	114

6.2.1. Odpowiedź w skali ASDAS.....	114
6.2.2. Zmiana wyniku w skali ASDAS.....	117
6.3. BASDAI.....	117
6.3.1. Odpowiedź w skali BASDAI50.....	117
6.3.2. Zmiana wyniku w skali BASDAI.....	120
6.4. Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych	121
6.5. Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych	122
6.6. Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych.....	123
6.7. Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI względem wartości początkowych	123
6.8. Wynik wg kwestionariusza ASQoL	124
6.8.1. Częstość poprawy wyniku wg kwestionariusza ASQoL	124
6.8.2. Zmiana wyniku AsQoL	125
6.9. Zmiana wyniku SPARCC MRI względem wartości początkowych	125
6.10. Zmiana wyniku MASES dla przyczepów ścięgnistych	126
6.11. Ocena aktywności choroby wg chorego	127
6.12. Ocena nasilenia bólu pleców.....	128
7. Ocena bezpieczeństwa UPA±BSC względem PLC±BSC na podstawie badania SELECT-AXIS I.....	128
7.1. Zgony.....	129
7.2. Działania niepożądane	130
7.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	131
7.4. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia	132

7.5. Wyniki badań laboratoryjnych.....	141
8. Zestawienie profili bezpieczeństwa UPA i komparatorów	143
8.1. Zestawienie na podstawie ChPL	143
8.2. Zestawienie wyników z badań włączonych do analizy	168
8.2.1. Zgon.....	168
8.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	170
8.2.3. Zdarzenia niepożądane.....	173
9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	175
10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	176
10.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	176
10.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	176
10.1.2. Częstość występowania działań niepożądanych	180
10.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	181
10.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	184
10.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	189
10.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	190
11. Ograniczenia.....	193
11.1. Porównanie bezpośrednie	193
11.2. NMA.....	195
12. Podsumowanie i wnioski końcowe	199
12.1. Porównanie UPA względem leków biologicznych na podstawie NMA	199
12.2. Porównanie UPA±BSC względem PLC±BSC.....	201

12.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa UPA	204
12.4. Ocena stosunku korzyści do zagrożeń	205
12.5. Wnioski	205
13. Dyskusja	207
14. Załączniki	217
14.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	217
14.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie	218
14.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – NMA.....	218
14.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	220
14.5. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy	222
14.6. Ocena jakości przeglądu systematycznego włączonego do analizy (AMSTAR 2)	223
14.7. Charakterystyka badania włączonego do analizy (porównanie bezpośrednie) .	225
14.7.1. <i>SELECT-AXIS I</i>	225
14.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	230
14.9. Skale oceny jakości badań	245
14.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	250
14.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	251
15. Spis tabel	253
16. Spis rysunków	257
17. Bibliografia.....	258

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem
AESI	ang. <i>adverse event of special interest</i> – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – transaminaza alaninowa
ALC	ang. <i>absolute lymphocyte count</i> – bezwzględna liczba limfocytów
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilii
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASAS	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii
ASAS HI	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index</i> – wskaźnik oceny stanu zdrowia w przebiegu spondyloartropatii
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – skala służąca do pomiaru aktywności choroby
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ASQoL	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i> – kwestionariusz jakości życia w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
axSpA	ang. <i>axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
BASFI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> – skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej
BASMI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i> – skala służąca do oceny ruchomości stawów
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	certolizumab pegol
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CPK	ang. <i>creatine phosphokinase</i> – kinaza fosfokreatynowa
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne

Skrót	Rozwinięcie
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DVT	ang. <i>deep venous thrombosis</i> – zakrzepica żył głębokich
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EOW	ang. <i>every other week</i> – co drugi tydzień
ETA	etanercept
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – populacja objęta analizą
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	górna granica normy
GOL	golimumab
HBV	ang. <i>Hepatitis B Virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteiny o wysokiej gęstości
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
hs-CRP	ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – białko ostrej fazy o wysokiej wrażliwości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – zapalna choroba jelit
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IL-17	interleukina 17
INF	infliksymab
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
i.v.	łac. <i>intra vene/intravenosus</i> – dożylnie
JAK	ang. <i>Janus kinase</i> – kinaza janus
ksLMPCh	konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteiny niskiej gęstości
LSM	ang. <i>least square mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least squared mean difference</i> – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MASES	ang. <i>Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna istotna klinicznie różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich

Skrót	Rozwinięcie
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem 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
MID	ang. <i>minimally important difference</i> – minimalna istotna różnica
MMRM	ang. <i>mixed-effect model repeated measures</i> – model efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NMSC	ang. <i>non-melanoma skin cancer</i> – rak skóry niebędący 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
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – metoda analizy z podstawieniem danych dla chorych bez odpowiedzi
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PE	ang. <i>pulmonary embolism</i> – zatorowość płucna
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
Q2W	ang. <i>every 2 weeks</i> – co 2 tygodnie
Q4W	ang. <i>every 4 weeks</i> – co 4 tygodnie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
RMP	ang. <i>risk management plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RTG	rentgenografia
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	łac. <i>sub cutis</i> – podskórze
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SEK	sekukinumab
SpA	ang. <i>spondylarthropathy</i> – spondyloartropatia
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu
TOF	tofacytynib
UPA	upadacytynib
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> – wizualna skala analogowa
VTE	ang. <i>venous thromboembolic events</i> – żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)
WPAI	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</i> – kwestionariusz pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej
ZZSK	zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Rinvoq™ (UPA, upadacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, 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 6.1.

POPULACJA

Upadacytynib zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Rinvoq™*, jest wskazany w leczeniu aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca.

Lek Rinvoq™ ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego B.36: Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)¹*.

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Rinvoq™ jest więc ograniczona względem wskazania z ChPL, zawężającymi zapisami *Programu lekowego*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji, do *Programu lekowego* mają być włączeni chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroillitis* w badaniu rentgenograficznym (RTG);
- z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie;
- z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa to przewlekła, postępująca zapalna choroba reumatyczna, obejmująca stawy, więzadła i ścięgna kręgosłupa oraz stawy krzyżowo-biodrowe, prowadząca do skostnień i ograniczeń ruchomości. Choroba ta dotyczy osób w wieku produkcyjnym gdyż rozpoczyna się zwykle przed 30 r.ż. Choroba prowadzi stopniowo do zeszywnienia stawów a jej charakterystycznymi objawami są ból, obrzęk oraz sztywność w miejscach, w których choroba się rozwija. Okresy zaostrzenia i remisji, charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej, mogą powodować silne wahania nastroju, które w konsekwencji mogą doprowadzić do depresji. Według danych literaturowych przewidywana długość życia u chorych na ZZSK jest krótsza niż w populacji ogólnej z uwagi na występujące powikłania np. złamania kręgosłupa czy zmiany narządowe. ZZSK stanowi poważny problemem dla zdrowia publicznego. Dotyka przede wszystkim osób młodych, które znajdują się w okresie największej aktywności zawodowej.

¹ Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

INTERWENCJA	<p>Upadacytynib (UPA) stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Rinvoq™</i>.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p>Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać.</p> <p>Aktywacja szlaków JAK (kinaza Janus) inicjuje ekspresję cytokin, chemokin i innych cząsteczek, które ułatwiają transport leukocytów i proliferację komórek, co przyczynia się do zaburzeń zapalnych i autoimmunologicznych. Upadacytynib to selektywny inhibitor JAK1.</p>
KOMPARATOR ²	<p>W niniejszej analizie komparatorami dla upadacytynibu w leczeniu ZZSK są finansowane w ramach <i>Programu lekowego B.36</i> następujące leki biologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab; • certolizumab pegol; • etanercept; • golimumab; • infliksymab; • sekukinumab. <p>Głównym komparatorem dla UPA jest sekukinumab (komparator praktyczny). Pozostałe leki, należące do grupy inhibitorów TNF, stanowią komparatory techniczne.</p> <p>Dawkowanie zgodne z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i> poszczególnych leków.</p>
PUNKTY KOŃCOWE	<p>W ramach <i>Analizy klinicznej</i> dla leku Rinvoq™ (upadacytynib) stosowanego w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40³); • ocena sprawności (np. BASFI⁴); • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. ASQoL⁵); • aktywność choroby (np. BASDAI⁶, ASDAS⁷); • ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI⁸); • objawy choroby (np. ból); • zmiany radiograficzne (np. MRI SPARCC⁹); • profil bezpieczeństwa. <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

³ poprawa wyniku o $\geq 40\%$ wg kryteriów międzynarodowej grupy ekspertów w obszarze spondyloartropatii

⁴ skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej

⁵ kwestionariusz jakości życia w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

⁶ wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

⁷ skala służąca do pomiaru aktywności choroby

⁸ skala służąca do oceny ruchomości stawów

⁹ zmiana oceny wg Kanadyjskiego Konsorcjum Badawczego Spondyloartropatii zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego)

METODYKA	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • 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 interwencji¹⁰). • Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie. • Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne¹¹. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
BADANIA	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono jeden przegląd systematyczny [Lee 2020] spełniający kryterium populacji i interwencji. Wyniki metaanalizy wskazują, że leczenie inhibitorem JAK (w tym UPA) jest skuteczne u chorych z aktywnym ZZSK, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na co najmniej 2 NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne). Wnioski autorów są spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.</p> <p>Do analizy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie <i>SELECT-AXIS I</i>, w ramach którego przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa UPA względem placebo (PLC) u dorosłych chorych na ZZSK.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących UPA z żadnym z komparatorów, dlatego zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego (NMA, metaanaliza sieciowa). Metaanaliza sieciowa umożliwia jednoczesne porównywanie wielu interwencji. Poza wynikami NMA wykonanej w celu porównania interwencji badanej z komparatorami w raporcie uwzględniono wyniki badania <i>SELECT-AXIS I</i>.</p> <p>Do analizy włączono łącznie 16 randomizowanych badań klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dla upadacytynibu <ul style="list-style-type: none"> • <i>SELECT-AXIS I</i> [van der Heijde 2019, van Der Heijde 2019a, Kiltz 2020, Deodhar 2020a, EMA 2020]; • dla adalimumabu: <ul style="list-style-type: none"> • badanie <i>ATLAS</i> [van der Heijde 2006b]; • badanie <i>DANISH</i> [Pedersen 2016]; • badanie <i>COAST-V</i> [van der Heijde 2018a] – w ramach analizy z publikacji analizowano jedynie dane dla grupy stosującej adalimumab i placebo; • dla certolizumabu pegol: <ul style="list-style-type: none"> • badanie <i>RAPID-axSpA</i> [Landewé 2014] – w ramach niniejszej analizy uwzględniono dane jedynie dla chorych na ZZSK (w badaniu mogli też uczestniczyć chorzy z nr-axSpA ale dane dla tych chorych nie są uwzględnione w analizie gdyż ta populacja nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy); • dla etanerceptu: <ul style="list-style-type: none"> • badanie <i>Barkham 2010</i>; • badanie <i>van der Heijde 2006</i>; • badanie <i>Calin 2004</i>; • badanie <i>Davis 2003</i>; • badanie <i>SPINE</i> [Dougados 2011]; • badanie <i>Gorman 2002</i>; • dla golimumabu: <ul style="list-style-type: none"> • badanie <i>GO-RAISE</i> [Inman 2008, van der Heijde 2014] – w ramach analizy przedstawiono dane jedynie dla chorych stosujących golimumab w dawkowaniu zgodnym z ChPL tj. w dawce 50 mg i dla grupy placebo; • dla infliksymabu: <ul style="list-style-type: none"> • badanie <i>Braun 2002</i>; • badanie <i>ASSERT</i> [van der Heijde 2005]; • dla sekukinumabu:

¹⁰ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

¹¹ Dotyczy przeglądu baz danych do porównania bezpośredniego

- badanie *MEASURE 2* [Baeten 2015, Marzo-Ortega 2017¹², ab.konf Braun 2015] – w raporcie uwzględniono dane dla grupy stosującej sekukinumab zgodnie z ChPL (tj. w dawce 150 mg s.c.) i dla grupy placebo;
- badanie *MEASURE 4* [Kivitz 2018] – w ramach analizy uwzględniono dane jedynie dla grupy stosującej sekukinumab zgodnie z dawkowaniem wskazanym w ChPL (z dawką nasycającą w tygodniu 0., 1., 2., 3.) i dla grupy placebo.

Ocena skuteczności UPA vs PLC

Pierwszorzędowy punkt końcowy tj. **odpowiedź ASAS40** odnotowano po 14 tygodniach leczenia istotnie statystycznie częściej w grupie UPA (51,6%) niż w grupie PLC (25,5%). Niska wartość parametru NNT¹³ wynosząca 4 świadczy o **dużej sile badanej interwencji**.

Wyniki dla fazy przedłużonej wskazują że wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii UPA odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 zwiększa się (do 85%). Znamienne korzystny wpływ UPA na częstość występowania odpowiedzi ASAS40 wykazano także w przypadku podgrupy chorych, u których czas trwania objawów wynosił >5 i <10 lat (UPA ok. 57% vs PLC ok. 27%) oraz ≥10 lat (UPA ok. 47% vs PLC ok. 21%), w podgrupie chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wywiadzie (UPA ok. 48% vs PLC ok. 27%) oraz w podgrupie chorych, którzy nie stosowali równocześnie klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby (UPA ok. 54% vs PLC ok. 23%).

Istotną statystycznie przewagę UPA nad PLC wykazano w badaniu również w przypadku częstości występowania odpowiedzi ASAS20, częściowej remisji choroby wg ASAS czy występowania dobrego stanu zdrowia (ASAS HI ≤5). Wyniki przedstawione w badaniu wskazują iż po 14 tygodniach leczenia w grupie stosującej UPA częstość występowania niskiej aktywności choroby (wynik ASDAS <2,1 pkt), nieaktywnej choroby (wynik ASDAS <1,3 pkt), istotnej klinicznie poprawy (zmniejszenie wyniku ASDAS o ≥1,1 pkt względem wartości początkowej) oraz znacznej poprawy tj. zmniejszenie wyniku ASDAS o ≥2,0 pkt względem wartości początkowej również była większa niż w grupie kontrolnej.

Wykazano także istotnie korzystny wpływ UPA na zmianę nasilenia bólu kręgosłupa, zmianę nasilenia bólu/obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy czy biodra, zmianę w ocenie stanu zapalnego oraz zmianę czasu trwania porannej sztywności stawów.

Jakość życia oceniano w badaniu *SELECT-AXIS I* na podstawie kwestionariusza ASQoL. Po 14 tygodniach terapii, istotnie statystycznie częściej występowała poprawa wyniku wg kwestionariusza ASQoL o ≥3 pkt względem wartości początkowej w grupie stosującej UPA w porównaniu z grupą chorych otrzymujących PLC (ok. 61% vs 43%).

Inne drugorzędowe punkty końcowe kontrolowane pod względem liczebności (zmiana wyniku ASQoL, BASMI, MASES i ASAS HI), mimo że nie spełniły kryteriów istotności statystycznej w ramach procedury Hochberga, to wykazały numeryczną poprawę w grupie stosującej upadacytylib w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (p <0,05).

SKUTECZNOŚĆ

¹² Uwzględniono tylko w ramach opisu metodyki badania

¹³ liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Ocena bezpieczeństwa UPA vs PLC

W odniesieniu do częstości występowania **zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych** na podstawie badania *SELECT-AXIS I* nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą stosującą upadacytytib a grupą otrzymującą placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane po 14 tygodniach terapii wystąpiły u dwóch chorych (po jednym chorym w grupie UPA i PLC). Nie stwierdzono żadnego zgonu oraz ciężkiego zakażenia w trakcie 14-tygodniowego okresu obserwacji. W drugiej fazie badania po 64 tygodniach stosowania UPA również nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, ciężkiego zakażenia, aktywnej gruźlicy, MACE, VTE, perforacji przewodu pokarmowego, zaburzeń w funkcjonowaniu nerek, rabdomiolizy czy zmniejszenia stężenia hemoglobiny o ≥ 3 . stopniu nasilenia.

W badaniu *SELECT-AXIS I* nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic między grupami w częstości występowania poszczególnych **działań niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ogółem**. Po 14 tygodniach terapii działania niepożądane oraz zdarzenia niepożądane powstałe podczas leczenia zostały odnotowane odpowiednio u 29,0% i 62,4% chorych stosujących upadacytytib oraz u 18,1% i 55,3% chorych otrzymujących placebo. Jedynym zdarzeniem niepożądany, występującym istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych UPA niż chorych otrzymujących PLC była zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (8,6% chorych w grupie UPA vs 2,1% chorych w grupie PLC). Większość przypadków zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej była jednak bezobjawowa i ustąpiła bez przerwania podawania leku badanego.

Ocena bezpieczeństwa UPA vs leki biologiczne

W ramach analizy przeprowadzono porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab) na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych. Z uwagi na fakt, iż metaanaliza sieciowa nie jest odpowiednim narzędziem oceny profilu bezpieczeństwa m.in. ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach w ramach NMA nie wykonywano analizy bezpieczeństwa.

Porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab) przeprowadzone na podstawie *Charakterystyk Produktów Leczniczych*, wskazuje, że wśród chorych stosujących UPA, odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu.

Stosowanie UPA, według danych przedstawionych w odpowiednich ChPL, wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych tj. nowotworów, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń serca czy też zaburzeń nerek i dróg moczowych) niż w przypadku leków rozpatrywanych jako komparatory.

W ramach uzupełnienia oceny bezpieczeństwa przedstawiono również poglądowo wyniki prostego zestawienia danych z badania dla UPA i badań dla komparatorów dotyczących głównych kategorii zdarzeń rozpatrywanych w ramach oceny bezpieczeństwa (zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane). W badaniu *SELECT-AXIS I* w czasie 14 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących UPA. W przypadku komparatorów dla większości leków w analizowanym okresie obserwacji także nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. W czasie 14 tygodni okresu obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1,1% chorych stosujących UPA. W przypadku komparatorów w czasie 12-24 tygodni obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u od 0% chorych w przypadku badania *Barkham 2010* do 8,8% u chorych stosujących INF 5 mg/kg i.v. w badaniu *Braun 2002*. W czasie 14 tygodni okresu obserwacji zdarzenia niepożądane u chorych stosujących UPA wystąpiły u 62,4% chorych. Zdarzenia niepożądane w przypadku komparatorów odnotowano u od 48,9% chorych w grupie stosującej ADA 40 mg s.c./EOW w badaniu *COAST-V* do 95% chorych przyjmujących ETA 25 mg s.c./2tydz. w badaniu *Barkham 2010*.

DODATKOWA OCENA
BEZPIECZEŃSTWA

Analiza dokumentów opublikowanych przez FDA¹⁴ wskazuje, że zgodnie z potencjalnymi sygnałami na temat poważnego ryzyka / nowymi informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa w komunikacie dla UPA z okresu od lipca do września 2020 roku pojawiło się doniesienie o nadwrażliwości, w związku z czym FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych.

W dokumencie FDA wydanym w 2019 roku wskazano ponadto na następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: ciężkie zakażenia, nowotwory złośliwe, zakrzepicę, perforację przewodu pokarmowego oraz nieprawidłowe wartości badań laboratoryjnych.

Analiza dokumentów opublikowanych przez EMA¹⁵ wskazuje, że do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, występujących u chorych otrzymujących produkt leczniczy Rinvoq™ należały (bardzo często): zakażenia górnych dróg oddechowych, (często): zapalenie oskrzeli, półpasiec, opryszczka, neutropenia, hipercholesterolemia, kaszel, nudności, trądzik, gorączka, zwiększona aktywność CPK (kinaza fosfokreatynowa) we krwi, zwiększona aktywność AIAT, zwiększona aktywność AspAT (aminotransferaza asparaginianowa), zwiększenie masy ciała.

WNIOSKI

Wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *SELECT-AXIS 1* potwierdzają istotnie statystycznie korzystny wpływ UPA na częstość występowania odpowiedzi ASAS40, częściowej remisji choroby, istotnej klinicznie poprawy aktywności choroby wg ASDAS, poprawy wyniku BASDAI o co najmniej 50% w porównaniu do wartości początkowej czy poprawy wyniku jakości życia wg kwestionariusza ASQoL. W ramach oceny bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia. Wg EMA stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rinvoq™ w leczeniu aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie jest korzystny.

W rozpatrywanej populacji chorych nadal występuje niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie dostępu chorych do skutecznych opcji terapeutycznych. Co więcej skuteczne opcje leczenia doustnego inne niż niesteroidowe leki przeciwzapalne w rozpatrywanym wskazaniu są nieliczne, a ZZSK występuje najczęściej u osób młodych. W związku z tym dostęp do skutecznej terapii podawanej w wygodnej formie tabletek (tak jak w przypadku upadacytynibu) może być szczególnie ważny w tej grupie chorych i może przekładać się na większe stosowanie się chorych do zaleceń.

Biorąc pod uwagę powyższe informację oraz występującą niezaspokojoną potrzebę medyczną w rozpatrywanej populacji docelowej zasadnym jest stosowanie leku Rinvoq™ w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych chorych na ZZSK.

¹⁴ Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

¹⁵ Europejska Agencja Leków

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej 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 Rinvoq™ (UPA, upadacytytib) stosowanego w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), 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 6.1

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 – porównanie bezpośrednie

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

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- 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 upadacytynibu 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 zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem¹⁶ (ADRReports), FDA, WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem) oraz URPLW MiPB.

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

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

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

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 14.9 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (upadacytytib). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się

¹⁶ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

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 umożliwiało 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 deskrytory: ti – tytuł, 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 bazie Embase 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 deskrytory 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 upadacytynibu stosowanego w leczeniu populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku.

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.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, 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).

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 14.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.4.

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

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań pierwotnych włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu 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
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy z aktywną i ciężką postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego B.36</i>.</p> <p>Do programu B.36 kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem <i>sacroillitis</i> w badaniu rentgenowskim (RTG),</p> <p>b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie¹⁷,</p> <p>c) z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni, chorzy z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych (nr-axSpA).</p>
Interwencja	<p><u>Upadacytynib (UPA)</u></p> <p>Zganie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (<i>ChPL Rinvoq™</i>) zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p>Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych chorych z</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>

¹⁷ Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:

a) wartość BASDAI (wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa) ≥ 4 lub wartość ASDAS (skala służąca do pomiaru aktywności choroby) $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,

b) ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,

c) 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.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia.</p>	
Komparatory ¹⁸	<p>Leki biologiczne finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.36</i>. Głównym komparatorem dla UPA jest sekukinumab (komparator praktyczny). Pozostałe leki, należące do grupy inhibitorów TNF (czynnik martwicy nowotworu), stanowią komparatory techniczne.</p> <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab (ADA) – 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym; • certolizumab pegol (CER) – zalecana dawka początkowa u dorosłych chorych wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie; • etanercept (ETA) – dwa razy w tygodniu 25 mg lub 50 mg raz w tygodniu (we wstrzyknięciu podskórnym); • golimumab (GOL) – w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u chorych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach; • infliksymab (INF) – 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 6 do 8 tygodni; • sekukinumab (SEK) – zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg. <p>Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.</p>	Niezgodny z założonymi
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerzego</p>	n/d

¹⁸ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40¹⁹); • ocena sprawności (np. BASFI²⁰); • ocena ruchomości kręgosłupa (np. BASMI²¹); • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. ASQoL²²); • aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP²³); • objawy choroby (np. ból); • zmiany radiograficzne (np. wynik MRI SPARCC²⁴); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	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 ²⁵)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. Komentarz: abstrakty konferencyjne będą włączone tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy dla kluczowych punktów końcowych.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

¹⁹ poprawa wyniku o $\geq 40\%$ wg kryteriów międzynarodowej grupy ekspertów w obszarze spondyloartropatii

²⁰ skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej

²¹ skala służąca do oceny ruchomości stawów

²² kwestionariusz jakości życia w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

²³ białko C-reaktywne

²⁴ zmiana oceny wg Kanadyjskiego Konsorcjum Badawczego Spondyloartropatii zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego)

²⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); • ocena sprawności (np. BASFI); • ocena ruchomości kręgosłupa (np. BASMI); • jakość życia związana ze stanem zdrowia; • aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP); • objawy choroby (np. ból); • zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC MRI dla stawów kręgosłupa); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
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.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
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.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 774 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której łącznie odnaleziono 50 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której łącznie odnaleziono 56 publikacji;
- stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;

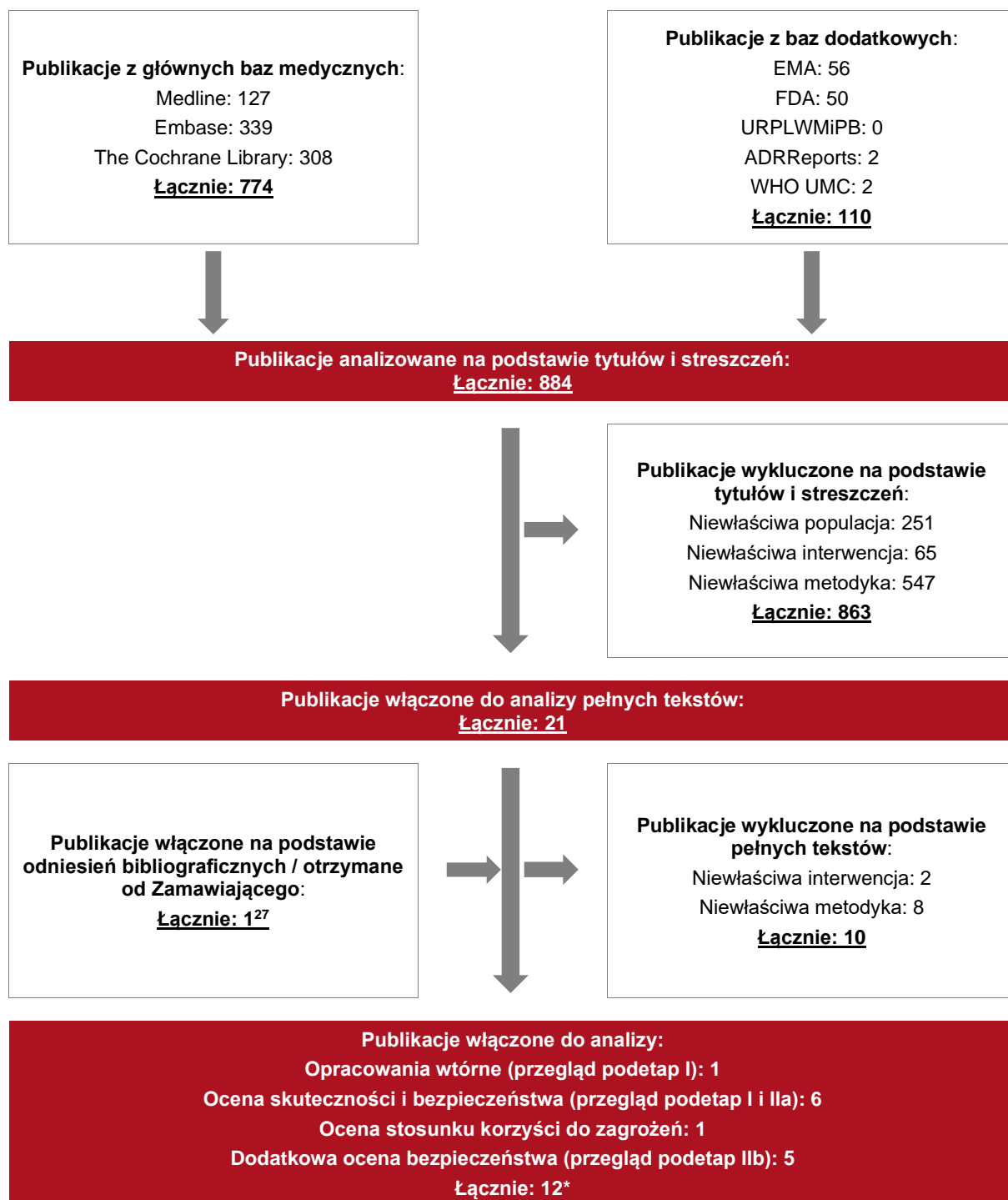
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 12 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²⁶ (**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 14.8.

²⁶preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



*dokument EMA 2020 uwzględniono zarówno w ocenie stosunku korzyści do zagrożeń jak i w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa

3.6.1. Opracowania wtórne

Do analizy włączono 1 przegląd systematyczny *Lee 2020* spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przegląd został zakwalifikowany do kategorii IA, a na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że charakteryzuje się on bardzo niską jakością.

Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK²⁸ (w tym UPA) u chorych z aktywnym ZZSK, wykazujących niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję dwóch lub więcej niesteroidowych leków przeciw zapalnym (NLPZ). W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz zakończono w październiku 2020 roku, należy podkreślić, że przegląd ten może nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.




Do przeglądu włączono 1 publikację dla UPA – badanie *SELECT-AXIS I* (*van der Heijde 2019*). Wyniki metaanalizy przedstawione w przeglądzie *Lee 2020* wskazują, że leczenie inhibitorem JAK (w tym UPA) jest skuteczne u chorych z aktywnym ZZSK, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję co najmniej 2 NLPZ. W przypadku oceny bezpieczeństwa wykazano iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych nie różniła się pomiędzy grupą stosującą inhibitor JAK a grupą placebo (PLC).

Wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego oraz jego pełna ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 14.5 i 14.6.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *SELECT-AXIS I* (publikacja *van der Heijde 2019*), w ramach którego przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa UPA względem placebo u dorosłych chorych na ZZSK. Chorzy w obu badanych grupach mogli stosować leczenie wspomagające (konwencjonalne

²⁸ kinaza janus

syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ksLMPCh), doustne glukokortykoidy, leki przeciwbólowe i NLPZ). W raporcie uwzględniono dodatkowe dane do badania *SELECT-AXIS I* przedstawione w dokumencie *EMA 2020* oraz abstraktach konferencyjnych *van der Heijde 2019a*, *Kiltz 2020*, *Deodhar 2020a*. 



Badanie zaklasyfikowano do kategorii IIA według oceny AOTMiT. W skali Jadad badanie oceniano na 5 punktów.

Zgodnie z kryteriami włączenia w badaniu *SELECT-AXIS I* uczestniczyli dorośli z rozpoznanym ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich u których występowała aktywna choroba na początku badania, definiowana jako wynik w skali BASDAI wynoszący ≥ 4 oraz wynik oceny bólu pleców w 10-stopniowej skali numerycznej (NRS) wynoszący ≥ 4 . Do badania włączono chorych z niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne lub nietolerancją bądź przeciwwskazaniem do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

W badaniu *SELECT-AXIS I* uczestniczyli głównie mężczyźni. Większość włączonych chorych było rasy białej (85% w grupie UPA i 81% w kontrolnej). Średni wiek chorych dla grupy UPA wynosił 47 lat, a w grupie PLC 43,7 lat. Średni czas od wystąpienia objawów ZZSK wynosił około 15 lat w grupie badanej i 14 lat dla grupy PLC. Średni wynik w skali ASDAS wyniósł 3,5 w grupie badanej oraz 3,7 w grupie kontrolnej.

Czas obserwacji dla fazy randomizowanej podwójnie zaślepionej wynosił 14 tygodnie²⁹. W raporcie uwzględniono także dostępne dane dla chorych kontynuujących stosowanie UPA w ramach fazy otwartej (do 64 tygodni). Grupa badana przyjmowała UPA w dawce 15 mg w formie doustnej tabletki, raz dziennie. W grupie kontrolnej chorzy stosowali PLC. Dodatkowo w obu grupach możliwe było zastosowanie leczenia wspomagającego.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonego badania pierwotnego. Szczegółowa ocena krytyczna została przedstawiona w załączniku, rozdział 14.7.1.

²⁹ Następnie w ramach otwartej przedłużonej fazy badania trwającej 90 tygodni wszyscy chorzy otrzymywali UPA

Tabela 2.
Wstępna charakterystyka włączonego badania pierwotnego

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
SELECT- AXIS I	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy II/III AOTMiT: IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	14 tyg. ³⁰	Dorośli z rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich u których występowała aktywna choroba na początku badania, definiowana jako wynik w skali BASDAI wynoszący ≥ 4 oraz wynik oceny bólu pleców w 10-stopniowej skali NRS wynoszący ≥ 4 . Do badania włączono chorych z niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej dwa NLPZ lub nietolerancją bądź przeciwwskazaniem do stosowania NLPZ.	UPA N=93 PLC N=94	UPA UPA w dawce 15 mg w formie doustnej tabletki, raz dziennie	PLC PLC odpowiadające UPA w formie doustnej tabletki, raz dziennie
						Leczenie wspomagające Chorzy w trakcie leczenia mogli stosować ksLMPCh (m. in. sulfasalazyna, leflunomid, metotreksat (MTX), hydroksychlorochina) w stałej dawce przez ≥ 28 dni przed wizytą początkową lub doustne glukokortykoidy, leki przeciwbólowe i NLPZ stosowane w stabilnej dawce przez ≥ 14 dni przed rozpoczęciem leczenia.	

³⁰ Następnie w ramach otwartej przedłużonej fazy badania trwającej 90 tygodni wszyscy chorzy otrzymywali UPA

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonym badaniu klinicznym. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych 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.

Punkty końcowe z badania *SELECT-AXIS I*, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie wskazano w rozdziale 14.7.1.

W poniżej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniu *SELECT-AXIS I*.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania SELECT-AXIS I

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
ASAS	SELECT-AXIS I	<p>Odpowiedź ASAS40 zdefiniowano jako poprawę w aktywności choroby o $\geq 40\%$ oraz bezwzględną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 jednostki (zakres 0–10 NRS) w co najmniej 3 z następujących 4 domen: ogólny wynik chorego (ogólna ocena chorego dotycząca aktywności choroby), punktacja bólu pleców, wynik funkcjonalności (wskaźnik BASFI) oraz punktacja zapalenia (średnia z pytania BASDAI 5 (nasilenie sztywności porannej) i pytanie 6 (czas trwania sztywności porannej)), bez pogorszenia w pozostałej domenie.</p> <p>W badaniu oceniano także częstość występowania częściowej remisji wg ASAS. Częściową remisję zdefiniowano jako całkowity wynik ≤ 2 jednostki dla każdej z 4 domen zidentyfikowanych powyżej.</p>	Im wyższa częstość występowania odpowiedzi ASAS tym większa skuteczność leczenia.	W celu oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na ZZSK stosuje się kryteria ASAS stworzone przez grupę roboczą ASAS. Kryteria odpowiedzi ASAS zostały opracowane w celu ustalenia jednolitego minimalnego podstawowego zestawu zmiennych do uwzględnienia we wszystkich projektach badawczych [APD Rinvoq™].
ASAS-HI ³¹	SELECT-AXIS I	<p>Wskaźnik zdrowia ASAS-HI składa się z 17 pozycji, których wyniki zgłaszane są przez chorych. Służy do oceny wpływu interwencji na stan psychiczny, emocjonalny i funkcjonowanie społeczne, czyli aspekty zdrowia ważne dla chorych na axSpA. Każda pozycja składa się z pytania z binarną odpowiedzią „zgadzam się” (wartość 1) lub „nie zgadzam się” (wartość 0), co daje łączny wynik od 0 (dobry stan zdrowia) do 17 (słabe zdrowie).</p>	Im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia i większa skuteczność leczenia.	Najmniejszą wykrywalną zmianę stwierdzono przy 3,0 jednostkach. Próg ASAS HI, który różnicował chorych z „dobrym / bardzo dobrym” stanem zdrowia od tych z „umiarkowanym” stanem zdrowia, określono na 5,0. Najbardziej klinicznie istotny próg ASAS HI dla stanu zdrowia „umiarkowanego” w porównaniu z „złym / bardzo złym” określono jako wynik 12,0 lub wyższy [APD Rinvoq™].
ASDAS	SELECT-AXIS I	<p>Skala ASDAS jest złożoną miarą stosowaną do oceny aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa składającą się z 5 domen: całkowity ból pleców (BASDAI pytanie 2), ogólna ocena chorego (ogólna ocena aktywności choroby przez chorego), ból</p>	Im niższa wartość w skali ASDAS tym skuteczniejsze leczenie.	Klinicznie istotna poprawa jest zdefiniowana jako zmiana o 1,1 lub więcej jednostek, a znaczna poprawa

³¹ wskaźnik oceny stanu zdrowia w przebiegu spondyloartropatii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>i obrzęk obwodowy (BASDAI pytanie 3), czas trwania sztywności porannej (BASDAI pytanie 6) i hsCRP [mg/l].</p> <p>Wynik ASDAS obliczany jest jako: $(0,121 \cdot \text{całkowity ból pleców}) + (0,110 \cdot \text{ogólna ocena chorego}) + (0,73 \cdot \text{ból i obrzęk obwodowy}) + (0,058 \cdot \text{czas trwania sztywności porannej}) + (0,579 \cdot \ln(\text{CRP}+1))$.</p> <p>Zgodnie z konsensusem ASAS zdefiniowano 4 stany aktywności choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASDAS <1,3 definiuje chorobę nieaktywną; • $1,3 \leq \text{ASDAS} < 2,1$ definiuje niską aktywność choroby; • $2,1 \leq \text{ASDAS} \leq 3,5$ definiuje wysoką aktywność choroby; • ASDAS >3,5 definiuje bardzo wysoką aktywność choroby. <p>W badaniu oceniano występowanie nieaktywnej choroby, znacznej poprawy (obniżenie wyniku względem wartości początkowych o co najmniej 2 pkt) i istotnej klinicznie poprawy definiowanej jako obniżenie względem wartości początkowych o co najmniej 1,1 pkt). Niską aktywność choroby wg ASDAS zdefiniowano jako wynik poniżej 2,1 pkt i analizowano w ramach analizy <i>post-hoc</i>.</p>		jest definiowana jako zmiana o 2,0 lub więcej jednostek.
BASDAI	SELECT- AXIS I	<p>BASDAI to 6-elementowy kwestionariusz stosowany do oceny nasilenia pięciu głównych objawów spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi, którego wyniki zgłaszane są przez chorych. Pytania oceniają nasilenie zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgniastych, nasilenia sztywności porannej i czasu trwania sztywności porannej w skali od 0 (brak) do 10 (największe nasilenie). W przypadku pytania nr 6 zakres odpowiedzi wynosi od 0 (0 godzin) do 10 (2 lub więcej godzin)</p> <p>W badaniu analizowano odsetek chorych z BASDAI50. BASDAI50 odzwierciedla poprawę wyniku o 50%, w stosunku do początkowej oceny w danym momencie leczenia.</p>	Zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę.	BASDAI jest najpowszechniejszą i szeroko stosowaną zwalidowaną miarą aktywności zapalnej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Najmniejsza istotna zmiana (MCID) obejmuje zmianę wartości BASDAI zdefiniowanej jako dwie jednostki (w skali od zera do 10) BASDAI [APD Rinvoq™].
BASFI	SELECT- AXIS I	<p>Wskaźnik BASFI składa się z 10 pozycji oceniających podstawowe czynności funkcjonalne, które są zgłaszane przez chorego np. ubieranie się, schylenie się, sięganie, obracanie i wchodzenie po schodach. Odpowiedzi na każde pytanie wyrażone są w skali NRS w zakresie od 0 (łatwo) do 10 (niemożliwe).</p>	Im wyższy wynik BASFI, tym większy stopień upośledzenia czynnościowego, zmniejszenie w	Wskaźnik BASFI jest jednym z czterech głównych składników kryteriów ASAS. Minimalna istotna różnica (MCID) wynosi 0,6 jednostki na 10-jednostkowej skali [APD Rinvoq™].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Ostateczny wynik BASFI jest obliczany jako średnia odpowiedzi na 10 poszczególnych pozycji.	stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.	
BASMI	SELECT- AXIS I	Służy do oceny ruchomości kręgosłupa. Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej lub 10-centymetrowej, liniowej skali, gdzie 0 – nieograniczona ruchomość, a 10 – duże ograniczenie ruchomości [APD Rinvoq™]. Średni wynik z 5 ocen daje liniowy wynik BASMI. BASMI to połączony wskaźnik obejmujący 5 następujących klinicznych pomiarów ruchomości kręgosłupa u chorych z axSpA: <ul style="list-style-type: none"> • boczne zgięcie kręgosłupa; • odległość między tragusem a ścianą; • zgięcie łędźwiowe (zmodyfikowane Schrober); • maksymalna odległość międzyzębowa; • rotacja szyjki [EMA 2020]. 	Im niższy wynik w skali BASMI tym większa ruchomość kręgosłupa i większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W skali BASMI oceniana jest ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych, a zatem zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe oceniane w tej skali można uznać za istotne klinicznie.
ASQoL ³²	SELECT- AXIS I	W badaniu oceniano zmianę wyniku względem wartości początkowych. ASQoL to specyficzny kwestionariusz który służy do oceny jakości życia w ZZSK. Składa się z 18 pytań i ocenia m.in. zdolność chorych do wykonywania codziennych czynności, funkcjonowanie emocjonalne, ból, zmęczenie i problemy ze snem. Ocena mieści się w zakresie od 1 (potwierdzenie trudności) do 0. Całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 18.	Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia i mniejszą skuteczność leczenia.	MCID dla poprawy definiowana jest jako obniżenie wyniku o co najmniej 2 pkt a MCID dla pogorszenia jest definiowana jako wzrost o 1 pkt [Richard 2018]
MASES ³³	SELECT- AXIS I	Służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych w ZZSK. Ocenia się obecność lub brak zapalenia przyczepów ścięgniętych w 13 różnych miejscach, odnotowując odpowiedzi chorych. Następujące lokalizacje po lewej i prawej stronie są ocenione pod kątem obecności (1) lub braku (0) zapalenia przyczepów ścięgniętych: 1. staw żebrowo-chrząstki, 7. staw żebrowo-chrząstki, tylny górny kręgosłup biodrowy, przedni górny kręgosłup biodrowy, grzebień biodrowy,	Zmniejszenie wyniku MASES jest uważane za poprawę.	Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną. Wskaźnik MASES służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych. W związku z tym w opinii analityków jest to punkt istotny klinicznie.

³² kwestionariusz oceny jakości życia w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

³³ skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		proksymalny przyczep ścięgna Achillesa. Piąty kręg kręgosłupa lędźwiowego jest również oceniony pod kątem zapalenia przyczepów ścięgniastych, dając łączny wynik w zakresie 0-13.		
MRI SPARCC	SELECT- AXIS I	<p>Wynik SPARCC MRI dla kręgosłupa to system punktacji oparty na MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego), który ocenia obecność, trójwymiarowy zasięg i nasilenie czynnych zmian zapalnych w postaci obrzęku szpiku kostnego kręgosłupa u chorych. Wszystkie 23 jednostki anatomiczne utworzone przez krążki międzykręgowe i kręgi (od C2 do S1) są oceniane pod kątem obrzęku szpiku kostnego. Maksymalny wynik całkowity wynosi 108, przy czym wyższe wyniki odzwierciedlają gorszy stan chorego.</p> <p>W badaniu analizowano również zmianę względem wartości początkowych w wyniku SPARCC MRI dla stawów krzyżowo-biodrowych.</p> <p>W badaniu oceniano zmianę wyniku względem wartości początkowych.</p>	<p>Im wyższe wyniki MRI SPARCC tym wyższe nasilenie choroby oraz mniej skuteczne leczenie.</p> <p>Im wyższa częstość występowania obrzęku szpiku kostnego tym wyższe nasilenie choroby oraz mniej skuteczne leczenie.</p>	MCID ustalono na poziomie 5,0 jednostek [APD Rinvoq™].
WPAJ ³⁴	SELECT- AXIS I	Raportowany przez chorych kwestionariusz służący do oceny prezytyzmu, absencji, ogólnej utraty wydajności pracy i upośledzenia codziennej aktywności. Oceniano na skali 0 do 100.	Wyższe wyniki wskazują na większe upośledzenie produktywności w pracy.	W literaturze nie zidentyfikowano MCID [APD Rinvoq™]. Ocena wpływu stanu zdrowia na aktywność i produktywność u chorych na spondyloartropatię jest punktem końcowym o istotnym znaczeniu dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.
Profil bezpieczeństwa	SELECT- AXIS I	W badaniu analizowano występowanie zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia (TEAE) i zmian parametrów laboratoryjnych. TEAE definiowano jako zdarzenia które wystąpiły nasiliły się po pierwszej dawce leku badanego w czasie fazy kontrolowanej PLC przed pierwszą dawką leku w ramach fazy otwartej lub w czasie do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].

³⁴ kwestionariusz pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>(zależnie co wystąpiło jako pierwsze). Zdarzenia klasyfikowano zgodnie ze słownikiem MedDRA.</p> <p>Według Cochrane Handbook [<i>Higgins 2019</i>] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z 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>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 	<p>stosowania danego leku.</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. 		

Źródło: opracowanie własne

3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- *ChPL Rinvoq™*;
- *FDA 2019*;
- *FDA 2020*;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2020*.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla UPA w leczeniu ZZSK przedstawiono w załączniku 14.1.

3.7. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 14.10);
- z badania *SELECT-AXIS I* uwzględniano wyniki tylko dla fazy randomizowanej badania i dostępne wyniki z fazy przedłużonej tylko dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji³⁵. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- w przypadku wyników dla fazy przedłużonej nie przedstawiono danych dla chorych którzy zmienili terapię PLC na UPA;
- w przypadku parametrów ciągłych przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM). Wartości SD (odchylenie standardowe) obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI (przedział ufności) przedstawionych przez autorów badania. Następnie samodzielnie obliczano wartość MD (różnica średnich) wraz z 95% CI (w przypadku braku parametru SD samodzielnie obliczano jedynie MD). Dodatkowo w raporcie przedstawiono dane dotyczące różnicy średnich wraz z 95% CI po statystycznym dostosowaniu do czynników zakłócających (LSMD) przedstawione przez autorów w odnalezionych publikacjach.

Szczegółowy opis punktów końcowych które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 14.7.1

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badania *SELECT-AXIS I* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 14.9.

³⁵ W ramach NMA uwzględniono także wyniki dla UPA dla 12 tygodni obserwacji (analiza podstawowa)

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu *SELECT-AXIS I* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oraz wykluczeniem określono jako niskie. Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych zostało określone również jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *SELECT-AXIS I* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>SELECT-AXIS I</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych zrandomizowano do grup w stosunku 1:1 przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi głosowej	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Chorych zrandomizowano przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi głosowej, która przypisała unikalny numer identyfikacyjny zgodnie z harmonogramem randomizacji wygenerowanym przez dział statystyczny sponsora	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Cały personel badawczy, w tym i chorzy byli zaślepieni na przydział chorych do ramion badania. W celu zachowania zaślepienia, UPA oraz PLC podawano jako doustne tabletki o identycznym wyglądzie	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Cały personel badawczy, w tym sponsor, badacz, personel ośrodka badawczego oraz chorzy byli zaślepieni na przydział chorych do ramion badania. W celu zachowania zaślepienia, UPA oraz PLC podawano jako doustne tabletki o identycznym wyglądzie	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania oraz jego przyczyny zostały przedstawione w badaniu.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>SELECT-AXIS I</i>	
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano punktu końcowego dla którego nie przedstawiono by wyników	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	BRAK	Niskie ryzyko błędu

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *SELECT-AXIS I* (wersja skrócona)

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)
<i>SELECT-AXIS I</i>						

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora 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 występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR).

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 między grupami w częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy autorzy podali jedynie wartość średnią (bez 95% CI, SE lub SD), w raporcie podawano wartości średnie wskazane przez autorów publikacji i samodzielnie obliczano jedynie wartość MD.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 6.
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. wystąpienia odpowiedzi 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 odpowiedź ASAS40 w badaniu *SELECT-AXIS I* parametr OR wyniósł 3,11 (95% CI: 1,68; 5,76), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 3,11 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 dla tego punktu końcowego 0,26 (95% CI: 0,13; 0,40), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 26% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica między grupami jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 4 (95% CI: 3; 8), co oznacza, że należy poddać 4 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi ASAS40 w czasie 14 tygodni okresu obserwacji.

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

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, w badaniu *SELECT-AXIS I* parametr OR wyniósł 0,67 (95% CI: 0,11; 4,08), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 67% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest nieistotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,01 (95%CI: -0,06; 0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 1% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest nieistotna statystycznie.

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

4. Przegląd systematyczny – porównanie pośrednie (NMA)

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Koniecznym zatem było przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych dla wnioskowanej populacji porównujących wybrane komparatory względem wspólnej referencji (PLC lub inny komparator wśród zdefiniowanych wcześniej w kryteriach włączenia).

Metaanaliza sieciowa (NMA) umożliwia jednoczesne porównywanie wielu interwencji. NMA łączy bowiem dowody bezpośrednie i pośrednie, aby wzmocnić wnioskowanie dotyczące względnych skutków leczenia. Pozwala to na dokonywanie wielokrotnych porównań leczenia tam, gdzie mogą nie istnieć bezpośrednie dowody, i wzmocnia porównania tam, gdzie są dostępne bezpośrednie dowody. Tam, gdzie dostępne są różne opcje leczenia, NMA jest coraz częściej wykorzystywana do podejmowania decyzji refundacyjnych.

W związku z powyższym w toku realizacji projektu przeprowadzono metaanalizę sieciową. Celem NMA było oszacowanie różnic między UPA a komparatorami (tj. SEK oraz komparatorami technicznymi ADA, CER, ETA, INF, GOL) w odniesieniu do skuteczności leczenia u dorosłych chorych na ZZSK.

W ramach NMA nie była wykonywana analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt, iż metaanaliza sieciowa nie jest odpowiednim narzędziem oceny profilu bezpieczeństwa m.in. ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach (różnice są przyczyną braku homogeniczności ramion PLC – różna ekspozycja na lek może skutkować fałszywymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa).

4.1. Źródła danych

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu odnalezienia badań pierwotnych dla komparatorów, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

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

- The Cochrane Library.

4.2. Selekcja odnalezionych badań

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

Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 4.5.

4.3. Ocena jakości badań

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

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 14.9 przedstawiono wzory skal.

4.4. Strategia wyszukiwania

Strategia wyszukiwania została oparta o strukturę PICOS. Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ZZSK) oraz substancji stanowiących komparatory dla UPA (leki biologiczne finansowane obecnie w *Programie lekowym B.36*: SEK (komparator główny) i ADA, CER, ETA, GOL, INF (komparatory techniczne)). 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 (przeszukano dane z zakładki CENTRAL³⁶). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

³⁶ baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskrytor pt – typ publikacji. W bazie Embase w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskrytor [embase]/lim³⁷. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio All fields i All text).

W celu odnalezienia 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.

Poszukiwano wyłącznie badań eksperymentalnych, randomizowanych, zaślepionych, z grupą kontrolną (placebo lub inny lek biologiczny spośród wskazanych jako komparator), na podstawie których możliwe będzie opracowanie metaanalizy sieciowej.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku 14.3.

4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W ramach przeglądu systematycznego do NMA włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego. Ze względu na cel niniejszej części opracowania dążono do włączenia badań w jak najwyższym stopniu homogenicznych z badaniem *SELECT-AXIS I*, włączonym w etapie I przeglądu systematycznego³⁸.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia publikacji.

³⁷ Dodatkowo na etapie pobierania abstraktów wykluczono abstrakty konferencyjne gdyż zgodnie z PICO do analizy włączano jedynie publikacje pełnotekstowe

³⁸ Dodatkowo w raporcie na podstawie wyników badania *SELECT-AXIS I* przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA±BSC względem PLC±BSC

Tabela 7.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy z aktywną i ciężką postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego B.36</i>.</p> <p>Do programu B.36 kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem <i>sacroillitis</i> w badaniu RTG,</p> <p>b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie³⁹,</p> <p>c) z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni, chorzy z nr-axSpA.</p> <p>Do analizy nie będą włączane badania, w których uczestniczyły tylko populacje obejmujące inne grupy etniczne, nieuwzględniające rasy kaukaskiej – odpowiedź na leczenie może być zróżnicowana w zależności od pochodzenia etnicznego. Wniosek dotyczy objęcia refundacją interwencji badanej w Polsce, zatem uznano, że chorzy rasy innej niż kaukaska (np. chorzy rasy azjatyckiej) nie stanowią grupy reprezentatywnej w niniejszej analizie. Wyniki badań uzyskiwane w zawężonej populacji chorych (np. wyłącznie u chorych z Chin) są mniej wiarygodne niż wyniki badań wieloośrodkowych.</p>
Interwencja	<p>Leki biologiczne finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.36</i>.</p> <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> adalimumab (ADA) – 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym; 	Inne niż wymienione

³⁹ Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:

- wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- 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.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • certolizumab pegol (CER) – zalecana dawka początkowa u dorosłych chorych wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie; • etanercept (ETA) – dwa razy w tygodniu 25 mg lub 50 mg raz w tygodniu (we wstrzyknięciu podskórnym); • golimumab (GOL) – w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u chorych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach; • infliksymab (INF) – 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 6 do 8 tygodni; • sekukinumab (SEK) – zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg. <p>Głównym komparatorem dla UPA jest sekukinumab (komparator praktyczny). Pozostałe leki, należące do grupy inhibitorów TNF (czynnik martwicy nowotworu), stanowią komparatory techniczne.</p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.</p>	
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • placebo (badania kontrolowane PLC); • lek biologiczny (spośród wymienionych powyżej) <p>Metodyka metaanalizy sieciowej dopuszcza zbudowanie sieci powiązań pomiędzy badaniami zarówno dla badań porównujących aktywną interwencję vs PLC, jak i 2 aktywne interwencje.</p> <p>Do analizy włączane będą badania dotyczące zarówno leków oryginalnych, jak i biopodobnych, przy czym w przypadku badań dotyczących porównań leków oryginalnych względem biopodobnych konstrukcja sieci wymaga istnienia ramienia PLC, które będzie dla nich stanowiło wspólną referencję.</p>	Inne niż wymienione

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>Następujące punkty końcowe⁴⁰ kluczowe do oceny skuteczności leczenia w ZZSK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź ASAS20; • odpowiedź ASAS40; • aktywność choroby w skali ASDAS (częstość zmniejszenia wartości ASDAS o $\geq 1,1$ jednostki); • aktywność choroby w skali BASDAI (BASDAI50); • zmiana wyniku sprawności fizycznej w skali BASFI; • zmiana wyniku ruchomości kręgosłupa w skali BASMI; • zmiana jakości życia (ASQoL). <p>Komentarz: W ramach NMA analizowano dane dla 12-16 tygodni obserwacji. Okresy te odpowiadają czasowi indukcji odpowiedzi na leczenie określonej w <i>Programie lekowym B.36</i> warunkującej kontynuację terapii i odpowiednich ChPL dla poszczególnych leków.⁴¹</p>	Inne niż wymienione
Metodyka	<p>Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)⁴².</p> <p>Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.</p> <p>Publikacje w języku polskim i angielskim. Publikacja pełnotekstowe.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, przeglądy systematyczne); • opracowania pogładowe; • badania jednoramienne; • przedłużenia badań z grupą kontrolną w których wszyscy chorzy stosowali tylko badaną interwencję (brak wyników dla fazy przedłużonej dla grupy kontrolnej kontynuującej stosowanie PLC); • badania nierandomizowane; • abstrakty konferencyjne; • badania dotyczące maksymalnej tolerowanej dawki / badania zwiększania dawki; • badania toksyczności związanej z ograniczeniem dawki; • badania farmakokinetyki / mechanizmu leczenia; • badania przypadków i serie przypadków; • badania obserwacyjne; • komentarze; • publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

⁴⁰ w *Programie lekowym B.36* wskazano, że adekwatna odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii definiowana jest jako zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia. Dlatego też w ramach NMA poddano ocenie te punkty końcowe.

⁴¹ W PL wskazano, że pierwszą ocenę skuteczności terapii należy wykonać po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej. Według odpowiednich ChPL w ZZSK dla ADA, CER, ETA, odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia, dla GOL po 12-14 tygodniach, dla INF po 6 tygodniach, a dla SEK po 16 tygodniach leczenia. Wynika to z mechanizmów działania poszczególnych leków biologicznych

⁴² Badania musiały mieć przynajmniej pojedyncze zaślepienie

4.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 725 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy dla komparatorów włączono 18 publikacji dotyczących 15 badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do NMA:

- **dla adalimumabu:**
 - badanie *ATLAS* [van der Heijde 2006b];
 - badanie *DANISH* [Pedersen 2016];
 - badanie *COAST-V* [van der Heijde 2018a] – w ramach analizy z publikacji analizowano jedynie dane dla grupy stosującej ADA i PLC;
- **dla certolizumabu pegol:**
 - badanie *RAPID-axSpA* [Landewé 2014] – w ramach niniejszej analizy uwzględniono dane jedynie dla chorych na ZZSK (w badaniu mogli też uczestniczyć chorzy z nr-axSpA ale dane dla tych chorych nie są uwzględnione w analizie gdyż ta populacja nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy);
- **dla etanerceptu:**
 - badanie *Barkham 2010*;
 - badanie *van der Heijde 2006*;
 - badanie *Calin 2004*;
 - badanie *Davis 2003*;
 - badanie *SPINE* [Dougados 2011];
 - badanie *Gorman 2002*;
- **dla golimumabu:**
 - badanie *GO-RAISE* [Inman 2008, van der Heijde 2014] – w ramach analizy przedstawiono dane jedynie dla chorych stosujących GOL w dawkowaniu zgodnym z ChPL tj. w dawce 50 mg i dla grupy PLC;
- **dla infliksymabu:**
 - badanie *Braun 2002*;
 - badanie *ASSERT* [van der Heijde 2005];
- **dla sekukinumabu:**

- badanie *MEASURE 2* [Baeten 2015, Marzo-Ortega 2017⁴³, ab.konf Braun 2015⁴⁴] – w raporcie uwzględniono dane dla grupy stosującej SEK zgodnie z ChPL (tj. w dawce 150 mg s.c.) i dla grupy PLC;
- badanie *MEASURE 4* [Kivitz 2018] – w ramach analizy uwzględniono dane jedynie dla grupy stosującej SEK zgodnie z dawkowaniem wskazanym w ChPL (z dawką nasycającą w tygodniu 0., 1., 2., 3.) i dla grupy PLC.

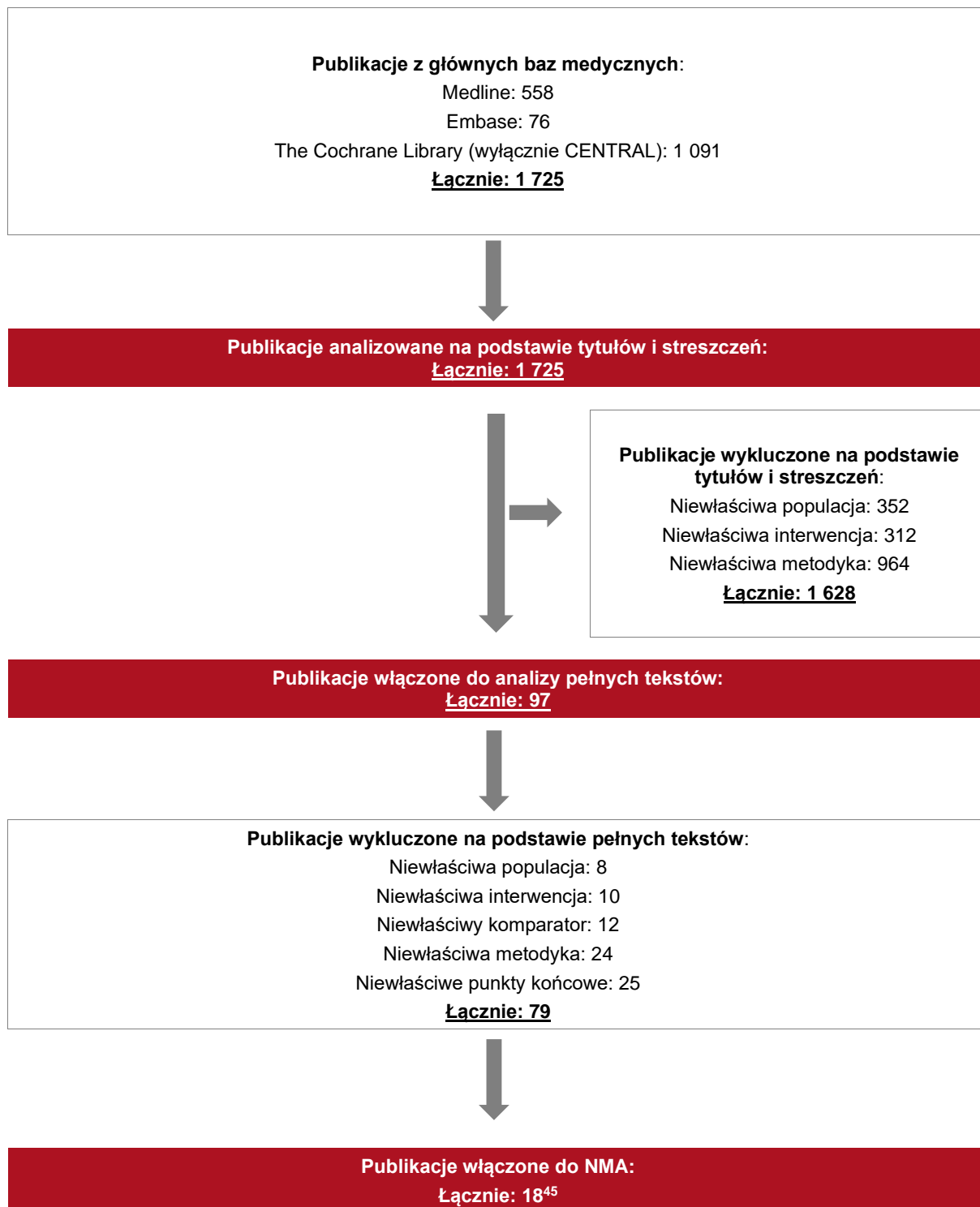
Szczegółową charakterystykę badań odnalezionych włączonych do metaanalizy sieciowej przedstawiono w rozdziale 4.6.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA. 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 14.8.

⁴³ Uwzględniono jedynie w ramach opisu metodyki badania

⁴⁴ Zgodnie z kryteriami PICO w ramach przeglądu włączano jedynie publikacje pełnotekstowe. W przypadku sekukinumabu zdecydowano o włączeniu do analizy danych dotyczących częstości występowania wyniku BASDAI50 w badaniu *MEASURE 2* z abstraktu konferencyjnego *Braun 2015* gdyż tylko dla SEK nie odnaleziono we włączonych do raportu publikacjach pełnotekstowych danych dotyczących częstości występowania wyniku BASDAI50. Wynik BASDAI50 stanowi podstawę modelu ekonomicznego dlatego też możliwość porównawczej oceny UPA z każdym z komparatorów w przypadku tego punktu końcowego jest niezwykle ważna

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – NMA (przeгляд dla komparatorów)



⁴⁵W tym abstrakt konferencyjny Braun 2015

4.6.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności badań pierwotnych włączonych do NMA

W niniejszej analizie na podstawie metaanalizy sieciowej zaprezentowana została porównawcza ocena skuteczności leczenia UPA względem wskazanych komparatorów leczenia ZZSK. W ramach NMA analizowano dane dla 12 tygodni okresu obserwacji dla UPA (analiza podstawowa) oraz 12-16 tygodni obserwacji dla komparatorów.

W przypadku NMA jedną z kluczowych kwestii decydujących o wiarygodności uzyskanych wyników jest homogeniczność badań włączonych do analizy. Metodyka NMA wymaga włączenia do sieci badań zbieżnych pod względem populacji, komparatora (referencji), metodyki, punktów końcowych i okresów obserwacji. Szczególnie istotne jest dokonanie takiego wyboru badań, aby były one jak najbardziej homogeniczne w zakresie metodyki oraz populacji. Należy podkreślić, że sam fakt zidentyfikowania rozbieżności najczęściej nie jest jednoznaczny z koniecznością odstąpienia od wykonania NMA.

W związku z powyższym dokonano szczegółową analizę homogeniczności w zakresie metodyki oraz populacji chorych uczestniczących w poszczególnych badaniach włączonych do NMA, a następnie skomentowano również zbieżność badań pod względem pozostałych kwestii podlegających ocenie.

Metodyka

Badania włączone do NMA ogółem można uznać za homogeniczne względem ich metodyki. Nie zidentyfikowano czynników determinujących odstąpienie od przeprowadzenia NMA.

Wszystkie badania były randomizowane i podwójnie zaślepienie. Dotyczyły one porównań względem PLC. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad grupą PLC (ang. *superiority*)⁴⁶. Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badań oceniono za pomocą skali Jadad oceniono w większości

⁴⁶ Dodatkowo w badaniu *van der Heijde 2006* rozpatrywano hipotezę *non-inferiority*, która dotyczyła określenia czy etanercept w dawce 50 mg raz w tygodniu jest nie mniej skuteczny niż etanercept w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu

przypadków na 4-5 punktów w zależności od badania. Jedynie w przypadku badania *Barkham 2010* przyznano ocenę 2 pkt a w przypadku badania *van der Heijde 2006* 3 pkt.

Badania różniły się pod względem liczby chorych, u których analizowano punkty końcowe przedstawione w ramach metaanalizy sieciowej (od 20 chorych w grupie badanej i kontrolnej w badaniu *Gorman 2002* i *Barkham 2010*) do 208 chorych w grupie ADA w badaniu *ATLAS (van der Heijde 2006b)*.

Badania nie były homogenne pod względem czasu trwania fazy kontrolowanej placebo uwzględnionej w NMA, dla której możliwe było wykonanie porównawczej oceny grupy badanej względem grupy PLC (uwzględniony OBS⁴⁷ wynosił od 12 do 16 tygodni w zależności od badania). Nie jest jednak możliwe by w przypadku wskazanych leków czas trwania okresu obserwacji był identyczny gdyż według odpowiednich ChPL w ZZSK dla UPA odpowiedź kliniczna występuje w czasie 16 tygodni, dla ADA, CER, ETA, odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia, dla GOL po 12-14 tygodniach, dla INF po 6 tygodniach, a dla SEK po 16 tygodniach leczenia. Należy także zauważyć iż w większości badań chorzy z grupy PLC mogli po określonym czasie rozpocząć terapię aktywną interwencją. Dlatego też w ramach NMA przedstawiono dane z włączonych badań jedynie dla okresu obserwacji dotyczącego fazy kontrolowanej placebo.

Populacja

W badaniach włączonych do NMA uczestniczyli chorzy dorośli (średni wiek wynosił około 38-48 lat). W badaniach *Pedersen 2016* (ADA vs PLC), *Barkham 2010* (ETA vs PLC) i *Braun 2002* (INF vs PLC) nie uwzględniono co prawda kryterium włączenia jedynie osób dorosłych ale należy zauważyć iż średni wiek chorych uczestniczących w tych badaniach wskazuje iż większość chorych stanowiły osoby dorosłe. We wszystkich badaniach większość populacji stanowili mężczyźni. Dodatkowo w badaniach w których dostępne były dane dotyczące rasy, wskazują one iż większość chorych stanowiły osoby rasy białej.

Kryterium włączenia chorych w zdecydowanej większości włączonych badań stanowiło rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich⁴⁸. Wyjątek stanowiło badanie *Pedersen 2016*, w którym rozpoznanie ZZSK było oparte o kryteria *European Spondyloarthritis Study*

⁴⁷ Okres obserwacji

⁴⁸ W badaniu *RAPID-axSpA* uczestniczyli dorośli chorzy zarówno z ZZSK jak i nr-axSpA ale w ramach niniejszej analizy uwzględniono dane z tego badania jedynie dla chorych z ZZSK

Group. Należy jednak zauważyć iż w badaniu *Pedersen 2016* aż 92% chorych w grupie ADA i 81,5% w grupie PLC stanowili chorzy spełniający zmodyfikowane kryteria nowojorskie.

U chorych uczestniczących w badaniach włączonych do analizy występowała aktywna postać choroby. W większości badań włączonych do NMA aktywną postać choroby definiowano jako uzyskanie co najmniej 4 punktów (lub ≥ 40 wg skali 0-100) w skali BASDAI i ból kręgosłupa oceniany na co najmniej 4 pkt (w skali NRS 0-10 jednostek lub w skali wizualnej VAS 0-10 cm) lub >40 mm (0-100 mm skali VAS)⁴⁹. Dodatkowo w badaniu *ATLAS* definicja aktywnej postaci choroby obejmowała także sztywność poranną trwającą ≥ 1 godzinę, a w badaniu *Barkham 2010* i *Gorman 2002* ≥ 45 min. W badaniu *van der Heijde 2006* aktywna postać choroby definiowana była jako poranna sztywność oceniona na ≥ 30 w skali VAS oraz wynik ≥ 30 w co najmniej 2 z 3 domen: ocena aktywności choroby przez chorego wg VAS ≥ 30 , ból nocny i całkowity wg VAS ≥ 30 , BASFI ≥ 30 (dotyczy skali 0-100), w badaniu *Calin 2004* aktywna postać choroby definiowana była jako średnia ocena zapalenia kręgosłupa w skali VAS (0-100) ≥ 30 oraz wynik ≥ 30 w co najmniej 2 z 3 pozostałych domen (ból pleców, ocena aktywności choroby wg chorego, funkcjonowanie fizyczne) a w badaniu *Davis 2003* jako poranna sztywność oceniona na ≥ 30 mm w skali VAS oraz wynik ≥ 30 w co najmniej 2 z 3 pozostałych domen: ocena aktywności choroby wg chorego, ból pleców i BASFI.

Brak informacji o średniej początkowej wartości ASDAS w części badań (*ATLAS*, *Barkham 2010*, *van der Heijde 2006*, *Calin 2004*, *Davis 2003*, *Gorman 2002*, *Braun 2002*, *ASSERT* i *MEASURE 4*) oraz brak informacji o średniej początkowej wartości BASDAI w badaniach *Gorman 2002* i *ASSERT* stanowi ograniczenie w analizie homogeniczności badań. W badaniach w których informacje na temat średniego początkowego wskaźnika ASDAS, BASDAI lub BASFI były dostępne można wnioskować że wartości te były ogółem zbliżone.

W badaniach włączonych do analizy uczestniczyli chorzy u których odnotowano nieskuteczność lub nietolerancję wcześniejszej terapii z zastosowaniem co najmniej 1 NLPZ/klasycznego LMPCh (do badań *SELECT-AXIS*, *DANISH*, *COAST-V*, *RAPID-axSpA*⁵⁰, *SPINE* włączano chorych u których uprzednio stosowano co najmniej 2 NLPZ). Badania różniły

⁴⁹ Różnicę pomiędzy badaniami stanowi metoda pomiaru przy pomocy skali VAS lub NRS. Wartość ≥ 40 lub ≥ 4 można uznać za porównywalną

⁵⁰nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja ≥ 1 NLPZ stosowanego w najwyższej tolerowanej dawce podczas ≥ 30 dni ciągłej terapii lub nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja ≥ 2 NLPZ stosowanych każdy w ciągu ≥ 2 tygodni

się jednak pod kątem możliwości i rodzaju leczenia wspomagającego stosowanego w czasie trwania badania.

Analiza zbieżności badań pod względem charakterystyki populacji chorych biorących w nich udział wykazała, że jednym ze źródeł heterogeniczności badań było także włączenie lub nie do badania chorych stosujących uprzednio inhibitory TNF. Chorych takich włączono do badania *RAPID-axSpA*, *MEASURE 2* i *MEASURE 4*. W pozostałych badaniach stosowanie leków z tej grupy stanowiło kryterium wykluczenia. Należy jednak zauważyć iż w badaniu badania *RAPID-axSpA* wśród chorych z ZZSK wcześniejszą ekspozycję na inhibitor TNF odnotowano jedynie u około 17% chorych w grupie CER 200 mg, 16% chorych w grupie CER 400 mg i 28% chorych w grupie PLC, w badaniu *MEASURE 2* u około 61% w grupie SEK 150 mg, 62% chorych w grupie SEK 75 mg i 61% chorych w grupie PLC nie zastosowano uprzednio żadnego inhibitora TNF a w badaniu *MEASURE 4* zdecydowana większość chorych włączonych do badania (72,3%) nie stosowała uprzednio inhibitorów TNF. Dlatego też w ramach NMA wykonano analizę dla ogólnej populacji chorych z badania *RAPID-axSpA*, *MEASURE 2* i *MEASURE 4*.

Ograniczeniem analizy jest brak szczegółowych informacji na temat kryteriów wykluczenia w badaniu *Pedersen 2016*⁵¹ oraz brak danych na temat utraty chorych w badaniu *Barkham 2010*, co może wpływać na wiarygodność wyników z tego badania.

Ograniczeniem analizy jest także fakt iż populacja badana w badaniach włączonych do NMA jest szersza niż wnioskowana, gdyż zgodnie z wnioskowanym *Programem lekowym B.36*. do programu kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu RTG;
- b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie;
- c) z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na

⁵¹ Wskazano jedynie że chorzy nie mogli otrzymać LMPCh lub glikokortykosteroidów na co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem podawania badanego leku

leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia⁵².

W żadnym z włączonych do AKL badań, definicja aktywnej postaci choroby nie jest w pełni identyczna jak określona we wnioskowanym *Programie lekowym B.36*.

Punkty końcowe

Badania przeanalizowano również pod względem zbieżności definicji punktów końcowych. Nie zidentyfikowano znaczących źródeł heterogeniczności (rozdział 4.6.2). Główne różnice dotyczyły stosowanych w badaniu skal (NRS 0-10 jednostek, VAS 0-10 cm lub 0-100 mm). Skale te można jednak uznać za porównywalne (po odpowiednim przeliczeniu wyników w mm na cm). Badania różniły się także pod kątem rodzaju pierwszorzędowego punktu końcowego (w zdecydowanej większości odpowiedź ASAS20 lub ASAS40).

Podsumowując, należy wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności badań a zaobserwowane rozbieżności należy traktować wyłącznie jako ograniczenie analizy. Tym samym w opinii analityków nie ma przesłanek do odstąpienia od przeprowadzenia NMA. Nie są one bowiem na tyle istotne, aby mogły stanowić podstawę do odstąpienia od NMA.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystyki badań włączonych do NMA.

Szczegółowy opis definicji punktów końcowych analizowanych badaniach włączonych do NMA przedstawiono w rozdziale 4.6.2.

⁵²Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:

- a) wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- b) ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- c) 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.

4.6.1.1. Dane demograficzne

Tabela 8.

Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 1 (dane demograficzne)

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Pozytywny HLA-B27, n (%)	ASDAS, średnia (SD)	BASDAI, średnia (SD)	BASFI, średnia (SD)	BASMI, średnia (SD)	hsCRP ⁵³ , średnia (SD) [mg/l]
SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)	UPA 15 mg p.o. ⁵⁴ /dobę	93	63 (67,7)	79 (84,9)	47,0 (12,8)	70 (75,3)	3,5 (0,8)*	6,3 (1,8)**	5,4 (2,4)*	3,7 (1,5)	9,6 (12,6)
	PLC	94	69 (73,4)	76 (80,9)	43,7 (12,1)	73 (77,7)	3,7 (0,7)	6,5 (1,6)	5,5 (2,2)	3,5 (1,5)	11,7 (11,1)
ATLAS (van der Heijde 2006b)	ADA 40 mg s.c. ⁵⁵ EOW ⁵⁶	208	157 (75,5)	202 (97,1)	41,7 (11,7)	163 (78,4)	b/d	6,3 (1,7)	5,2 (2,2)	3,8 (2,2)	1,8 (2,2)***
	PLC	107	79 (73,8)	99 (92,5)	43,4 (11,3)	85 (79,4)	b/d	6,3 (1,7)	5,6 (2,2)	4,2 (2,1)	2,2 (2,9)***
DANISH (Pedersen 2016)	ADA 40 mg s.c. EOW	25	21 (84,0)	b/d	39,6 (12,4)	24 (96,0)	4,45 (1,04)	60 (14) [#]	b/d	b/d	15 (14) [^]
	PLC	27	19 (70,4)	b/d	37,5 (9,4)	19 (70,4)	4,40 (1,13)	61 (19) [#]	b/d	b/d	16 (27) [^]
COAST-V (van der Heijde 2018a) ⁵⁷	ADA 40 mg EOW	90	73 (81,1)	57 (63,3)	41,8 (11,4)	82 (91,1)	3,7 (0,8)	6,7 (1,5)	6,1 (2,1)	b/d	12,5 (17,6)
	IKS ⁵⁸ Q2W ⁵⁹	83	64 (77,1)	52 (62,7)	41,3 (11,2)	75 (90,4)	3,8 (0,8)	6,7 (1,6)	6,3 (2,1)	b/d	13,4 (15,3)

⁵³ białko ostrej fazy o wysokiej wrażliwości

⁵⁴ doustnie

⁵⁵ podskórnie

⁵⁶ co drugi tydzień

⁵⁷ W ramach analizy z publikacji analizowano jedynie dane dla grupy stosującej ADA i PLC

⁵⁸ iksekizumab

⁵⁹ co 2 tygodnie

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Pozytywny HLA-B27, n (%)	ASDAS, średnia (SD)	BASDAI, średnia (SD)	BASFI, średnia (SD)	BASMI, średnia (SD)	hsCRP ⁵³ , średnia (SD) [mg/l]
	IKS Q4W ⁶⁰	81	68 (84,0)	52 (64,2)	41,0 (12,1)	75 (92,6)	3,7 (0,7)	6,8 (1,3)	6,1 (1,8)	b/d	12,2 (13,3) [^]
	PLC	87 ⁶¹	71 (82,6)	52 (60,5)	42,7 (12,0)	76 (88,4)	3,9 (0,7)	6,8 (1,2)	6,4 (1,9)	b/d	16,0 (21,0) [^]
RAPID-axSpA (Landewé 2014) ⁶²	CER 200 mg s.c. Q2W	65	47 (72,3)	b/d	41,0 (10,8)	53 (81,5)	4,0 (1,0)	6,5 (1,7)	5,6 (2,3)	4,2 (1,6)	b/d
	CER 400 mg s.c. Q4W	56	41 (73,2)	b/d	41,9 (11,5)	44 (78,6)	3,8 (0,8)	6,2 (1,3)	5,7 (2,3)	4,3 (1,8)	b/d
	PLC	57	41 (71,9)	b/d	41,6 (12,8)	48 (84,2)	4,1 (0,9)	6,4 (1,9)	6,0 (2,0)	4,7 (1,6)	b/d
Barkham 2010	ETA 25 mg s.c./2xtydz.	20	15 (75,0)	b/d	40,8 (9,7)	b/d	b/d	6,05 (1,71)	5,60 (1,98)	b/d	b/d
	PLC	20	17 (85,0)	b/d	39,4 (10,1)	b/d	b/d	5,46 (1,74)	5,27 (1,81)	b/d	b/d
van der Heijde 2006	ETA 50 mg s.c./tydz.	155	108 (69,7)	b/d	41,5 (11,0)	b/d	b/d	62,4 (17,0)	60,6 (20,3)	b/d	21,7 (24,6) [^]
	ETA 25 mg s.c./2xtydz.	150	114 (76,0)	b/d	39,8 (10,7)	b/d	b/d	59,4 (16,7)	57,7 (20,1)	b/d	19,8 (20,8) [^]
	PLC	51	40 (78,4)	b/d	40,1 (10,9)	b/d	b/d	61,1 (13,7)	59,7 (19,3)	b/d	22,0 (22,9) [^]
Calin 2004	ETA 25 mg s.c./2xtydz.	45	36 (80,0)	42 (93,3)	45,3 (9,5)	b/d	b/d	61,0 (b/d)	60,2 (b/d)	b/d	b/d
	PLC	39	30 (76,9)	37 (94,9)	40,7 (11,4)	b/d	b/d	58,6 (b/d)	57,2 (b/d)	b/d	b/d

⁶⁰ co 4 tygodnie

⁶¹ Z grupy placebo wykluczono jednego chorego, który został wykluczony podczas badań przesiewowych i przypadkowo przydzielony do grupy placebo. Ten chory przerwał leczenie przed otrzymaniem badanego leku

⁶² W ramach niniejszej analizy uwzględniono dane jedynie dla chorych na ZZSK (w badaniu mogli też uczestniczyć chorzy z nr-axSpA ale dane dla tych chorych nie są uwzględnione w analizie gdyż ta populacja nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy)

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Pozytywny HLA-B27, n (%)	ASDAS, średnia (SD)	BASDAI, średnia (SD)	BASFI, średnia (SD)	BASMI, średnia (SD)	hsCRP ⁵³ , średnia (SD) [mg/l]
Davis 2003	ETA 25 mg s.c./2xtydz.	138	105 (76,1)	130 (94,2)	42,1 (b/d)	108 (84) ^{##}	b/d	58,1 (1,5) ^{^^}	51,7 (b/d) ^{^^^}	b/d	1,9 (0,2) ^{***}
	PLC	139	105 (75,5)	127 (91,4)	41,9 (b/d)	109 (84) ^{##}	b/d	59,6 (1,4) ^{^^}	56,3 (b/d) ^{^^^}	b/d	2,0 (0,2) ^{***}
SPINE (Dougados 2011)	ETA 50 mg s.c./tydz.	39	37 (94,9)	b/d	46 (11)	31 (79,5)	3,90 (0,71)	64 (12)	63 (20)	5,7 (1,4)	25 (31) [^]
	PLC	43	39 (90,7)	b/d	48 (10)	36 (83,7)	3,63 (0,76)	58 (15)	57 (19)	5,8 (1,3)	17 (19) [^]
Gorman 2002	ETA 25 mg s.c./2xtydz.	20	13 (65,0)	15 (75,0)	38,0 (10,0)	19 (95,0)	b/d	b/d	4,5 (2,1)	b/d	2,0 (1,8) ^{***}
	PLC	20	18 (90,0)	14 (70,0)	39,0 (10,0)	18 (90,0)	b/d	b/d	3,2 (2,5)	b/d	1,5 (1,2) ^{***}
GO-RAISE (Inman 2008, van der Heijde 2014) ⁶³	GOL 50 mg s.c. Q4W	138	102 (73,9)	103 (74,6)	39,2 (12,5)	112 (81,2)	3,8 (0,8) ^{###}	6,5 (1,6)	5,0 (2,4)	b/d	1,8 (1,8) ^{***}
	GOL 100 mg s.c. Q4W	140	98 (70,0)	102 (72,9)	38,6 (11,3)	118 (84,3)	4,0 (0,8)	6,9 (1,5)	5,2 (2,6)	b/d	1,8 (2,1) ^{***}
	PLC	78	55 (70,5)	57 (73,1)	40,6 (12,7)	66 (84,6)	3,9 (0,8)	6,6 (1,5)	5,1 (2,3) [†]	b/d	1,9 (2,3) ^{***}
Braun 2002	INF 5 mg/kg i.v. ⁶⁴	34	23 (67,6)	b/d	40,6 (8,0)	31 (91,2)	b/d	6,5 (1,2)	5,4 (1,8)	3,7 (2,0)	24 (b/d) [^]
	PLC	35	22 (62,9)	b/d	39,0 (9,1)	27 (77,1)	b/d	6,3 (1,4)	5,1 (2,2)	3,7 (2,2)	18 (b/d) [^]
ASSERT (van der Heijde 2005)	INF 5 mg/kg i.v.	201	157 (78,1)	197 (98,0)	b/d ^{††}	173 (86,5) ^{†††}	b/d	b/d [◇]	b/d ^{◇◇}	b/d ^{◇◇◇}	b/d ^{&}
	PLC	78	68 (87,2)	76 (97,4)	b/d ^{††}	69 (88,5)	b/d	b/d [◇]	b/d ^{◇◇}	b/d ^{◇◇◇}	b/d ^{&}

⁶³ W ramach analizy przedstawiono dane jedynie dla chorych stosujących GOL w dawkowaniu zgodnym z ChPL tj. w dawce 50 mg

⁶⁴ dożylnie

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Pozytywny HLA-B27, n (%)	ASDAS, średnia (SD)	BASDAI, średnia (SD)	BASFI, średnia (SD)	BASMI, średnia (SD)	hsCRP ⁵³ , średnia (SD) [mg/l]
<i>MEASURE 2 (Baeten 2015, Marzo-Ortega 2017)⁶⁵</i>	SEK 150 mg s.c.	72	46 (63,9)	69 (95,8)	41,9 (12,5)	57 (79,2)	3,7 (0,9)	6,6 (1,5)	6,2 (2,1)	3,6 (1,9)	b/d ^{&&}
	SEK 75 mg s.c.	73	51 (69,9)	70 (95,9)	44,4 (13,1)	53 (72,6)	3,6 (0,8)	6,6 (1,3)	6,0 (2,1)	3,9 (1,7)	b/d ^{&&}
	PLC	74	56 (75,7)	70 (94,6)	43,6 (13,2)	58 (78,4)	3,8 (0,8)	6,8 (1,3)	6,1 (2,0)	3,9 (1,6)	b/d ^{&&}
<i>MEASURE 4 (Kivitz 2018)⁶⁶</i>	SEK 150 mg s.c. z dawką nasycającą	116	81 (69,8)	113 (97,4)	44,5 (11,62)	100 (86,2)	b/d	7,0 (1,23)	b/d	b/d	b/d ^{&&&}
	SEK 150 mg s.c. bez dawki nasycającej	117	83 (70,9)	117 (100,0)	41,2 (11,07)	99 (84,6)	b/d	6,95 (1,31)	b/d	b/d	b/d ^{&&&}
	PLC	117	76 (65,0)	114 (97,4)	43,4 (12,46)	93 (79,5)	b/d	7,1 (1,27)	b/d	b/d	b/d ^{&&&}

*dla N=91

**dla N=92

***CRP [mg/dl]

^stężenie CRP

^^średnia (SEM) dla 6 pytań związanych z aktywnością choroby, mierzone na skali VAS 0-100 mm

^^^średni wynik z 10 pytań [zakres 0-100]

#wynik przedstawiono za pomocą skali 0-100

##dane dotyczące HLA-B27 nie były dostępne dla wszystkich chorych

###dane dla N=137 chorych

[dane dla N=76 chorych

[mediana (rozstęp ćwiartkowy, IQR) wynosiła 40,0 (32,0; 47,0) w grupie badanej i 41,0 (34,0; 47,0) w grupie kontrolnej

⁶⁵ W ramach analizy przedstawiono dane jedynie dla chorych stosujących SEK w dawkowaniu zgodnym z ChPL tj. w dawce 150 mg

⁶⁶ W ramach analizy uwzględniono dane jedynie dla grupy stosującej SEK zgodnie z dawkowaniem wskazanym w ChPL (z dawką nasycającą w tygodniu 0., 1., 2., 3.) i dla grupy PLC

†††wynik dla N=200 chorych

◇mediana (IQR) wynosiła 6,6 (5,3; 7,6) w grupie badanej i 6,5 (5,2; 7,1) w grupie kontrolnej

◇◇mediana (IQR) wynosiła 5,7 (4,5; 7,1) w grupie badanej i 6,0 (4,1; 7,2) w grupie kontrolnej

◇◇◇mediana (IQR) wynosiła 4,0 (2,0; 5,0) w grupie badanej i 4,0 (2,0; 6,0) w grupie kontrolnej

&mediana (IQR) wynosiła 1,5 (0,7; 3,2) w grupie badanej i 1,7 (0,7; 3,3) w grupie kontrolnej dla CRP [mg/dl]

&&mediana (zakres) dla hsCRP [mg/l] wynosiła 7,5 (0,4; 237,0) w grupie SEK 150 mg; 5,7 (0,5; 86,2) w grupie SEK 75 mg i 8,3 (0,5; 84,6) w grupie PLC

&&&mediana (zakres) dla hsCRP [mg/l] wynosiła 6,25 (0,4; 123,0) w grupie SEK 150 mg z dawką nasycającą; 6,20 (0,3; 120,9) w grupie SEK 150 mg bez dawki nasycającej i 5,40 (0,3; 129,3) w grupie PLC

4.6.1.2. Metodyka

Tabela 9.

Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2 (metodyka)

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)	IIA	TAK, w stosunku 1:1 z zastosowaniem systemu interaktywnego przydzielającego unikalny numer	TAK, podwójne. UPA i PLC podawano w postaci identycznych tabletek	5/5	62 (20 krajów)	<i>superiority</i>	14 tyg. ⁶⁷ (faza I) W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 i 14 tyg. obserwacji	UPA p.o raz/dobę	PLC

⁶⁷ Chorzy którzy ukończyli fazę I mogli zostać włączeni do II części czyli trwającego, 90-tygodniowego otwartego badania w ramach fazy przedłużonej prowadzonego w celu długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA w dawce 15 mg

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
<i>ATLAS (van der Heijde 2006b)</i>	IIA	TAK, w stosunku 2:1	TAK, podwójne. ADA i PLC podawano w ampułko-strzykawkach o pojemności 1 ml	4/5	43 (badanie międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg. ⁶⁸ W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji	ADA 40 mg s.c./EOW	PLC
<i>DANISH (Pedersen 2016)</i>	IIA	TAK, randomizacja blokowa w stosunku 1:1 (liczba bloków 4)	TAK, podwójne. Chorzy i personel badania byli zaślepieni pod kątem przydzielonego leczenia.	4/5	7 (Dania)	<i>superiority</i>	48 tyg. ⁶⁹ W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji	ADA 40 mg s.c./EOW	PLC
<i>COAST-V (van der Heijde 2018a)</i>	IIA	TAK, randomizacja określona przez wygenerowaną komputerowo sekwencję	TAK, podwójne. Badanie miało konstrukcję	5/5	84 (badanie międzynarodowe)	<i>superiority</i>	52 tyg. ⁷¹ W ramach NMA uwzględniono dane dla 16 tyg. obserwacji	ADA 40 mg EOW s.c. (aktywna grupa odniesienia dla PLC)	PLC

⁶⁸ po 12, 14 lub 16 tyg. chorzy który nie osiągnęli odpowiedzi ASAS20 mogli rozpocząć terapię ADA w ramach fazy otwartej badania w której leczenie ADA kontynuowano przez kolejne 80 tygodni

⁶⁹ Następnie wszyscy chorzy mogli stosować terapię ADA w dawce 40 mg EOW przez kolejne 12 tyg.

⁷¹ 52 tyg., po których mógł nastąpić 2-letni okres przedłużony badania. W 16. tygodniu chorzy weszli w trwający przedłużony okres leczenia (tygodnie od 16. do 52.), w którym chorzy z grup PLC lub ADA zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup leczenia ISK, z zachowaniem schematów dawkowania i zaślepieniem przydziału leczenia. Wszyscy chorzy kontynuowali leczenie zamaskowane do 52. tygodnia

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
		losową przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej. Chorzy zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1: 1: 1: 1)	<i>double-dummy</i> ⁷⁰						
<i>RAPID-axSpA (Landewé 2014)</i>	IIA	TAK, centralna w stosunku 1:1:1, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej	Tak, podwójne. Wszyscy chorzy otrzymywali iniekcje Q2W by zachować zaślepienie. ⁷²	5/5	83 (badanie międzynarodowe)	<i>superiority</i>	204 tyg. ⁷³ W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji	CER 400 mg w tyg. 0., 2. i 4. a następnie CER 200 mg Q2W lub CER 400 mg Q4W s.c.	PLC
<i>Barkham 2010</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1.	Tak, podwójne.	2/5	1 (Wielka Brytania)	<i>superiority</i>	12 tyg. W ramach NMA uwzględniono	ETA 25 mg s.c./2xtydz.	PLC

⁷⁰ Badane produkty były dostarczane w fabrycznie napełnionych strzykawkach ręcznych z etykietami specyficznymi dla badania. Badanie miało konstrukcję *double-dummy*, ADA i odpowiadające mu PLC były wizualnie nie do odróżnienia

⁷² Leki podawał niezaślepiiony przeszkolony personel

⁷³ Badanie było kontrolowane PLC do 24 tyg., zaślepienie pod kątem dawki do 48. tyg. i otwarte do tygodnia 204. Chorzy z grupy PLC którzy nie osiągnęli odpowiedzi ASAS20 w tygodniu 14. i 16., obowiązkowo w 16 tygodniu zostali losowo przydzieleni do aktywnego leczenia (zaślepienie pod kątem dawki). Chorzy z grupy CER pozostawali przy pierwotnym, randomizowanym schemacie dawkowania

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
							dane dla 12 tyg. obserwacji		
<i>van der Heijde 2006</i>	IIA	TAK, w stosunku 3:3:1	Tak, podwójne	3/5	38 (badanie międzynarodowe)	<i>non-inferiority/superiority</i> ⁷⁴	12 tyg. W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji	ETA 25 mg s.c./2xydz. lub ETA 50 mg s.c./1xydz.	PLC
<i>Calin 2004</i>	IIA	TAK	Tak, podwójne. Wygląd PLC i ETA był identyczny.	4/5	14 (Europa)	<i>superiority</i>	108 tyg. ⁷⁵ W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji	ETA 25 mg s.c./2xydz.	PLC
<i>Davis 2003</i>	IIA	TAK, blokowa 1:1 (po 2 bloki w każdej z 2 warstw)	Tak, podwójne ⁷⁶	5/5	28 (5 krajów)	<i>superiority</i>	24 tyg. W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji	ETA 25 mg s.c./2xydz.	PLC

⁷⁴ Hipoteza *non-inferiority* dotyczyła określenia czy etanercept w dawce 50 mg raz w tygodniu jest nie mniej skuteczny niż etanercept w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu. Grupa placebo zapewniła ważne porównanie w celu ilościowego określenia wielkości efektu leczenia.

⁷⁵ 12 tygodni fazy randomizowanej podwójnie zaślepionej i 96. tygodniowa przedłużona faza otwarta

⁷⁶ Chorzy, badacze, asesorzy, inny personel ośrodka badawczego i przedstawiciele sponsora byli zaślepieni pod kątem harmonogramu randomizacji i przydziału leczenia do czasu zakończenia badania. Ponadto, aby zapobiec wpływaniu na oceny zdarzeń takich jak reakcje w miejscu wstrzyknięcia, osoby oceniające, które nie były w inny sposób zaangażowane w opiekę nad chorymi związanymi z badaniem, oceniały wszystkie niezgłoszone przez chorych pomiary skuteczności w sposób zaślepiony

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
<i>SPINE (Dougados 2011)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1	Tak, podwójne. PLC było dopasowane do ETA.	4/5	21 (badanie międzynarodowe)	<i>superiority</i>	12 tyg. W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji	ETA 50 mg s.c./1xtydz.	PLC
<i>Gorman 2002</i>	IIA	TAK, blokowa, generowana komputerowo	Tak, podwójne	4/5	b/d (Kalifornia)	<i>superiority</i>	16 tyg. ⁷⁷ W ramach NMA uwzględniono dane dla 16 tyg. obserwacji	ETA 25 mg s.c./2xtydz.	PLC
<i>GO-RAISE (Inman 2008, van der Heijde 2014)</i>	IIA	TAK, randomizacja 1:1,8:1,8, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu	Tak, podwójne ⁷⁸	5/5	57 (badanie międzynarodowe)	<i>superiority</i>	104 tygodnie ⁷⁹ W ramach NMA uwzględniono dane dla 14 tyg. obserwacji	GOL 50 mg s.c. Q4W lub GOL 100 mg s.c. Q4W ⁸⁰	PLC

⁷⁷ następnie w ramach fazy otwartej trwającej 6 mies. wszyscy chorzy mogli stosować badaną interwencję

⁷⁸ Zarówno golimumab, jak i placebo były dostarczane w postaci jałowego płynu do wstrzyknięć podskórnych w jednorazowych fiolkach o pojemności 2 ml. Każdy chory otrzymał 2 wstrzyknięcia (0,5 ml i 1,0 ml) co 4 tygodnie. Aby utrzymać zaślepienie, chorzy z grupy GOL 50 mg otrzymywali aktywny golimumab w 0,5 ml strzykawce i placebo w strzykawce 1,0 ml; chorzy w grupie GOL 100 mg otrzymywali placebo w strzykawce 0,5 ml i aktywny golimumab w strzykawce 1,0 ml; a chorzy z grupy placebo otrzymywali placebo w obu strzykawkach

⁷⁹ w 16 tyg. chorzy którzy osiągnęli <20% poprawę względem wartości początkowych w całkowitym bólu pleców i sztywności porannej w przypadku grupy PLC rozpoczęli terapię GOL w dawce 50 mg, w przypadku grupy GOL 50 mg otrzymali zwiększona dawkę 100 mg a w przypadku grupy GOL 100 mg kontynuowali stosowanie leku w tej dawce

⁸⁰ W ramach analizy przedstawiono dane jedynie dla chorych stosujących GOL w dawkowaniu zgodnym z ChPL tj. w dawce 50 mg

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
		odpowiedzi głosowej							
<i>Braun 2002</i>	IIA	TAK, blokowa przeprowadzona za pomocą komputerowej listy losowych liczb;	Tak, podwójne ⁸¹	5/5	b/d (wieloośrodkowe)	<i>superiority</i>	12 tyg. W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji	INF 5 mg/kg i.v. podawany w tygodniu 0., 2.i 6.	PLC podawane w tygodniu 0., 2.i 6.
<i>ASSERT (van der Heijde 2005)</i>	IIA	TAK, w stosunku 3:8 z zastosowaniem adaptacyjnego przydziału leczenia	Tak, podwójne	4/5	33 (badanie międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg. W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji	INF 5 mg/kg i.v. podawany w tygodniu 0., 2., 6., 12, 18	PLC
<i>MEASURE 2 (Baeten 2015)⁸²</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1: ⁸³	Tak, podwójne. SEK i PLC podawano w identycznie	5/5	106 (badanie międzynarodowe)	<i>superiority</i>	5 lat ⁸⁴ W ramach NMA uwzględniono	SEK s.c. w dawce 150 mg lub 75 mg w tyg. 0., 1., 2., 3.,	PLC w tyg. 0., 1., 2., 3., a od 4.

⁸¹ Po listownym poinformowaniu farmaceuty przygotował on lek, który nie był oznakowany. Badacze zostali poinformowani faksem o randomizacji i otrzymali numer chorego w badaniu. Informacje te były przechowywane w zabezpieczonej kopercie, którą można było otwierać tylko w przypadku ciężkiego, niepożądanego zdarzenia. Informacje musiały zostać odesłane po zakończeniu badania przez chorego. Badacze i chorzy byli nieświadomi przydzielonego leczenia, dopóki wszystkie formularze opisów przypadków nie zostały wypełnione

⁸² W ramach analizy przedstawiono dane jedynie dla chorych stosujących SEK w dawkowaniu zgodnym z ChPL tj. w dawce 150 mg

⁸³ Randomizację przeprowadzono za pomocą systemu automatycznego losowego przypisywania numerów chorych do numerów randomizacji, które identyfikowały przypisaną grupę terapeutyczną i unikalne numery leków dla pakietów badanego leku, które miały być przygotowane dla każdego chorego

⁸⁴ W 16. tyg. chorzy z grupy PLC zostali zrandomizowani do grup stosujących SEK w dawce 150 mg lub 75 mg. Chorzy kontynuowali stosowanie SEK w dawce 150 mg lub 75 mg co 4 tygodnie od 16. tyg. do zakończenia badania

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
			wyglądających strzykawkach.				dane dla 16 tyg. obserwacji	a od 4. tygodnia co 4 tyg.	tygodnia co 4 tyg.
MEASURE 4 (Kivitz 2018)⁸⁵	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1. Chorych przydzielano do grup na pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi	Tak, podwójne	4/5	85 (19 krajów)	<i>superiority</i>	104 tyg. ⁸⁶ W ramach NMA uwzględniono dane dla 16 tyg. obserwacji	SEK s.c. w dawce 150 mg z dawką nasycającą lub bez SEK (grupa z dawką nasycającą) lub PLC (grupa bez dawki nasycającej) podawano w tyg. 0., 1., 2., 3., a od 4. tygodnia SEK co 4 tyg.	PLC w tyg. 0., 1., 2., 3., a od 4. tygodnia co 4 tyg.

⁸⁵ W ramach analizy uwzględniono dane jedynie dla grupy stosującej SEK zgodnie z dawkowaniem wskazanym w ChPL (z dawką nasycającą w tygodniu 0., 1., 2., 3.) i dla grupy PLC

⁸⁶ W 16. tyg. u wszystkich chorych z grupy PLC zmieniono terapię na SEK s.c. w dawce 150 mg Q4W co oznacza że wszyscy chorzy od 16. tyg. stosowali SEK 150 mg Q4W w ramach fazy otwartej badania

4.6.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia oraz utrata chorych

Tabela 10.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 3 (kryteria włączenia i wykluczenia, utrata chorych)

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż., rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich; aktywna postać choroby, definiowana jako BASDAI ≥ 4, ból kręgosłupa ≥ 4 w skali NRS (0-10); niewystarczająca odpowiedź, nietolerancja lub przeciwwskazania na leczenie ≥ 2 NLPZ. <p>Dozwolone było stosowanie w ramach leczenia wspomagającego konwencjonalnych syntetycznych LMPCh (tj. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna lub hydroksychlorokina w stabilnych dawkach przez ≥ 28 dni przed rozpoczęciem badania) lub doustnych glikokortykosteroidów, NLZP i leków przeciwbólowych (stabilne dawki przez ≥ 14 dni przed rozpoczęciem badania).</p>	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza ekspozycja na inhibitory JAK lub terapię biologiczną potencjalnie wpływającą na spondyloartropatię; pozastawowe manifestacje choroby tj. (łuszczyca, zapalenie błony naczyniowej oka, choroba zapalna jelit) – jeśli chory nie był stabilny klinicznie przez co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania; całkowite zeszywnienie kręgosłupa. 	<p>Spośród 187 zrandomizowanych do badania chorych, utracono łącznie 9 (4,8%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy UPA utracono 4 (4,3%) z 93 chorych, w tym 2 (2,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 (2,2%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu; z grupy PLC utracono 5 (5,3%) z 94 chorych, w tym 3 (3,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (1,1%) z powodu utraty z okresu obserwacji. 	AbbVie
<i>ATLAS (van der Heijde 2006b)</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich; aktywna postać choroby, definiowana jako spełnienie co najmniej 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI ≥ 4, całkowity ból kręgosłupa ≥ 4 w skali VAS (0-10 cm), poranna sztywność ≥ 1 godz.; 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie inhibitorów TNF, cyklosporyny, azatiopryny, LMPCh (w przypadku substancji lub dawki innych niż wskazane wyżej) w przeszłości; stosowanie w czasie 4 tygodni przed włączeniem do badania kortykosteroidów w iniekcji dostawowej; aktywna gruźlica, a w przypadku gruźlicy nieaktywnej brak historii leczenia lub 	<p>Spośród 315 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 19 (6,0%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie ADA: 13 (6,3%) z 208 chorych, w tym 5 (2,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (2,4%) z powodu wycofania zgody, 4 (1,9%) z innych powodów i 2 	Abbott Laboratories

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<ul style="list-style-type: none"> niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie ≥ 1 NLPZ/LMPCh; <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia następującymi substancjami, jeżeli dawkowanie pozostawało stabilne w czasie co najmniej 4 tygodni przed wizytą początkową: sulfasalazyna (≤ 3 mg/dobę), metotreksat (≤ 25 mg/tydzień), hydroksychlorochina (≤ 400 mg/dobę), prednizon lub jego ekwiwalent (≤ 10 mg/dobę), NLPZ.</p>	<p>nierozpoczęcie leczenia przed przyjęciem leku w badaniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> poważne zaburzenia kardiologiczne, funkcji nerek, neurologiczne, psychiatryczne, endokrynologiczne, metaboliczne lub funkcjonowania wątroby; niedawne zakażenie wymagające antybiotykoterapii, zapalenie wątroby, HIV⁸⁷, stwardnienie rozsiane lub inna choroba demielinizacyjna; nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna, inne niż nieprzerzutowy rak płaskonabłonkowy lub podstawnokomórkowy i/lub śródnabłonkowy szyjki macicy (<i>in situ</i>). 	<p>(1,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji;</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie PLC: 6 (5,6%) z 107 chorych, w tym 4 (3,7%) z innych powodów, 2 (1,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1,7%) z powodu wycofania zgody, 1 (0,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji*; 	
<p>DANISH (Pedersen 2016)</p>	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie SpA według kryteriów <i>The European Spondyloarthritis Study Group</i>⁸⁸; obecność zapalenia stawów krzyżowobiodrowych w konwencjonalnym badaniu radiograficznym lub MRI (tj. obrzęku szpiku kostnego lub zmian strukturalnych) według oceny radiologa SpA; aktywna choroba określona przez wynik BASDAI >40 mm (na 0–100 mm skali VAS); 	<p>Chorzy nie mogli otrzymać LMPCh lub glikokortykosteroidów na co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem podawania badanego leku.</p>	<p>Spośród 52 zrandomizowanych chorych z badania utracono łącznie 10 (19,2%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie ADA utracono 3 (12,0%) z 25 chorych, w tym po 1 (4,0%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu naruszenia protokołu, i z powodu braku odpowiedzi klinicznej; 	<p>AbbVie Denmark</p>

⁸⁷ ludzki wirus niedoboru odporności

⁸⁸ Według danych przedstawionych w publikacji 92% chorych w grupie badanej i 81,5% chorych w grupie kontrolnej spełniało zmodyfikowane kryteria nowojorskie

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie kliniczne do leczenia inhibitorem czynnika martwicy nowotworu (TNF); brak wcześniejszego leczenia inhibitorem TNF; przed włączeniem do badania chorzy powinni być leczeni przynajmniej 2 różnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w maksymalnej tolerowanej dawce, bez wystarczającej skuteczności. <p>Chorzy mogli otrzymywać NLPZ w stałej dawce od -4 do 12 tygodnia.</p>		<ul style="list-style-type: none"> w grupie PLC utracono łącznie 7 (25,9%) z 27 chorych, w tym 2 (7,4%) z powodu zaostrzenia choroby, 2 (7,4%) z powodu braku odpowiedzi klinicznej oraz po 1 (3,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu naruszenia protokołu badania, i z powodu zdarzeń niepożądanych przed 48 tyg. 	
<p><i>COAST-V (van der Heijde 2018a)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; ustalone rozpoznanie ZZSK zgodnie z kryteriami ASAS, z zapaleniem krzyżowobiodrowym zdefiniowanym radiograficznie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi na podstawie centralnego odczytu: zapalenie stawów krzyżowobiodrowych stopień ≥ 2 obustronnie lub stopnie 3.-4. jednostronnie i co najmniej 1 cecha SpA.; ból pleców w wywiadzie przez ≥ 3 miesiące z początkiem w wieku < 45 lat; aktywna spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi zdefiniowana jako wynik w skali BASDAI ≥ 4 i wynik całkowitego bólu pleców ≥ 4 w skali NRS w badaniu przesiewowym i na początku badania; niewystarczająca odpowiedź (zgodnie z ustaleniami badacza) na 2 lub więcej 	<ul style="list-style-type: none"> całkowita ankyloza kręgosłupa, oceniona miejscowo, na podstawie bocznych zdjęć rentgenowskich kręgosłupa szyjnego i lędźwiowego; jakiegokolwiek stan lub przeciwwskazanie opisane ulotce adalimumabu, które uniemożliwiłoby udział chorego w badaniu; historia innych ogólnoustrojowych chorób zapalnych (takich jak m.in.: toczeń, zapalenie naczyń lub RZS) lub innych przewlekłych stanów bólowych (takich jak, ale nie wyłącznie, fibromialgia), które mogą zakłócać ocenę korzyści z terapii; dowody na aktywne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (ostry epizod) w ciągu ostatnich 4 tyg. przed początkową randomizacją (chorych można poddać ponownie 	<p>Spośród 341 zrandomizowanych chorych do zakończenia 16. tyg. utracono łącznie 10 (2,9%) chorych, w tym;</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy PLC utracono 1 (1,1%) z 87 chorych z powodu błędu alokacji; z grupy ADA 40 mg co 2 tyg. utracono 2 (2,2%) z 90 chorych: po 1 (1,1%) chorem z powodu zdarzeń niepożądanych oraz wycofania zgody przez uczestnika; z grupy IKS 80 mg co 2 tyg. utracono 4 (4,8%) z 83 chorych: 3 (3,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,2%) chorego z powodu wycofania zgody przez uczestnika; 	<p>Eli Lilly and Company</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<p>NLPZ w zakresie dawek terapeutycznych przez łączny okres co najmniej 4 tygodni lub nietolerancja NLPZ w wywiadzie;</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza terapia spondyloartropatii osiowej w wywiadzie przynajmniej 12 tyg. przed badaniem przesiewowym (m.in. fizjoterapia i leczenie NLPZ). <p>Chorzy mogli kontynuować przyjmowanie stałych dawek NLPZ, klasycznych syntetycznych LMPCh zdefiniowanych w protokole, doustnych glikokortykoidów i opioidów. W przypadku przyjmowania NLPZ lub inhibitorów cyklooksigenazy-2 dawka musiała być stabilna przez co najmniej 2 tyg. przed początkową randomizacją.</p>	<p>badaniu przesiewowemu tylko raz ≥ 4 tyg. po ustąpieniu ostrych objawów);</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba limfoproliferacyjna lub objawy przedmiotowe lub podmiotowe choroby limfoproliferacyjnej w ciągu 5 lat przed początkową randomizacją lub czynna lub w wywiadzie złośliwa choroba w ciągu 5 lat przed początkową randomizacją; ciężkie zakażenie (na przykład zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej), hospitalizacja z powodu infekcji lub dożylnie (i.v.) antybiotyki z powodu infekcji w ciągu ostatnich 12 tyg. przed początkową randomizacją, lub wystąpienie poważnej infekcji kości lub stawów ciągu ostatnich 24 tyg. przed początkową randomizacją; przyjmowanie konwencjonalnych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby i/lub inne terapie, takie jak m.in.: sole złota, cyklosporyna, azatiopryna, dapson, 6-merkaptopuryna, mykofenolan mofetylu lub inne środki immunosupresyjne w ciągu 4 tyg. przed początkową randomizacją; stosowanie doustnych kortykosteroidów >10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu (jeżeli chorzy przyjmują prednizon lub jego ekwiwalent, a dawka wynosi ≤ 10 mg/dobę, dawka musi być stabilna przez co najmniej 4 tyg. przed początkową randomizacją); obecne lub wcześniejsze leczenie środkami biologicznymi lub innymi 	<ul style="list-style-type: none"> z grupy IKS 80 mg co 4 tyg. utracono 3 (3,7%) z 81 chorych: 2 (2,5%) chorych z powodu wycofania zgody przez uczestnika, 1 (1,2%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia 	

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
		środkami immunomodulującymi, w tym terapiami badanymi.		
<p><i>RAPID-axSpA (Landewé 2014)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; przewlekły ból pleców przez ≥ 3 mies. spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA (co najmniej 50% chorych musiało spełniać zmodyfikowane kryteria nowojorskie⁸⁹); aktywna postać choroby, rozumiana jako BASDAI ≥ 4 oraz ból kręgosłupa ≥ 4 w skali NRS; poziom CRP $\geq 7,9$ mg/l i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w obrazie MRI zgodnie z definicją ASAS/OMERACT, nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja ≥ 1 NLPZ stosowanego w najwyższej tolerowanej dawce podczas ≥ 30 dni ciągłej terapii lub nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja ≥ 2 NLPZ stosowanych każdy w ciągu ≥ 2 tygodni. Zgodnie z protokołem badania $\leq 40\%$ chorych mogło stosować inhibitor TNF alfa > 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania (> 28 dni w przypadku etanerceptu) jeżeli zakończenie leczenia nastąpiło z przyczyn innych niż nieskuteczność terapii.⁹⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe lub nawracające zakażenie w wywiadzie; ciężkie lub zagrażające życiu zakażenie w okresie < 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania (w tym zakażenie wirusem <i>H. zoster</i>); aktywna choroba lub wysokie ryzyko gruźlicy, zapalenia wątroby typu B/C, zakażenia wirusem HIV; stosowanie CER lub > 2 leków biologicznych (> 1 inhibitor TNF alfa) lub pierwotna nieskuteczność leczenia po zastosowaniu inhibitora TNF alfa w wywiadzie; całkowite zeszywnienie kręgosłupa. 	<p>Spośród 325 zrandomizowanych chorych z badania utracono łącznie 25 (7,7%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie CER 200 mg: 6 (5,4%) z 111 chorych (zdarzenia niepożądane (2 chorych), wycofanie zgody przez uczestnika (2 chorych), utrata z okresu obserwacji (2 chorych)); w grupie CER 400 mg: 9 (8,4%) z 107 chorych (zdarzenia niepożądane (3 chorych), brak skuteczności (3 chorych), naruszenie protokołu (1 chory), wycofanie zgody przez uczestnika (1 chory), utrata z okresu obserwacji (1 chory)); w grupie PLC: 10 (9,3%) z 107 chorych (naruszenie protokołu (5 chorych), zdarzenia niepożądane (2 chory), brak skuteczności (1 chory), wycofanie zgody przez 	<p>UCB Pharma</p>

⁸⁹ W ramach analizy uwzględniono dane jedynie dla chorych z ZZSK

⁹⁰ Wśród chorych z ZZSK wcześniejszą ekspozycję na inhibitor TNF odnotowano u około 17% chorych w grupie CER 200 mg, 16% chorych w grupie CER 400 mg i 28% chorych w grupie PLC

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<p>W czasie trwania badania chorzy mogli stosować w ramach leczenia wspomagającego leki z grupy NLPZ, LMPCh.</p>		<p>uczestnika (1 chory), utrata z okresu obserwacji (1 chory));</p> <p>W 16. tygodniu terapii chorzy z grupy PLC którzy nie osiągnęli odpowiedzi ASAS20 w tygodniu 14. i 16., zostali losowo przydzieleni do aktywnego leczenia (27 chorych do grupy CER 200 mg i 29 chorych do grupy CER 400 mg);</p> <p>w grupie PLC→CER 200 mg utracono 1 (3,7%) z 27 zrandomizowanych chorych z powodu naruszenia protokołu;</p> <p>w grupie PLC→CER 400 mg utracono 1 (3,4%) z 29 zrandomizowanych chorych z powodu braku skuteczności.</p>	
<p><i>Barkham 2010</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich; aktywna postać choroby, definiowana jako spełnienie ≥ 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI ≥ 40 (wg skali 0-100), ból kręgosłupa ≥ 40 (wg skali VAS 0-100), poranna sztywność ≥ 45 min.; chorzy pracujący, ale charakteryzujący się niestabilnością zawodową (ZZSK-WIS > 10). <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia NLPZ oraz metotreksatem lub sulfasalazyną jeżeli dawkowanie pozostawało stałe. Niedozwolone było stosowanie kortykosteroidów lub innych LMPCh.</p>	<ul style="list-style-type: none"> przebyta lub aktywna gruźlica; zastoinowa niewydolność serca; przyjmowanie glikokortykosteroidów w miesiącu poprzedzającym; 	<p>Brak danych</p>	<p>Wyeth Pharmaceuticals</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
<p><i>van der Heijde 2006</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż i ≤ 70 r.ż.; rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich; aktywna postać choroby definiowana jako poranna sztywność oceniona na ≥ 30 pkt w skali VAS oraz wynik ≥ 30 pkt w ≥ 2 z 3 domen: ocena aktywności choroby przez chorego wg VAS ≥ 30, ból nocny i całkowity wg VAS ≥ 30, BASFI ≥ 30 (wg skali 0-100). <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia LMPCh (hydroksychlorochina, sulfasalazyna, metotreksat) jeżeli dawkowanie pozostawało stałe przez 4 tygodnie przed randomizacją oraz NLPZ lub doustnymi kortykosteroidami (≤ 10 mg/dobę) jeżeli dawkowanie pozostawało stałe przez 2 tygodnie przed randomizacją.</p>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy przyjmujący ETA/inny inhibitor TNF, inne leki biologiczne lub LMPCh (inne niż hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub metotreksat) przez ≤ 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania; całkowite zeszywnienie stawów kręgosłupa, niekontrolowane nadciśnienie, niestabilna dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca, ciężka choroba płuc, nowotwór, choroba demielinizacyjna centralnego układu nerwowego, ciężkie zakażenie. 	<p>Spośród 356 zrandomizowanych chorych z badania utracono łącznie 35 (9,8%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie ETA 50 mg: 14 (9,0%) z 155 chorych (zdarzenia niepożądane (6 chorych), naruszenie protokołu (5 chorych), brak skuteczności (2), decyzja chorego (1 chory)); w grupie ETA 25 mg: 14 (9,3%) z 150 chorych (zdarzenia niepożądane (8 chorych), brak skuteczności (3 chorych), naruszenie protokołu (2 chorych), decyzja chorego (1 chory)); w grupie PLC: 7 (13,7%) z 51 chorych (brak skuteczności (3 chorych), decyzja chorego (2), naruszenie protokołu (1), inne (1)); 	<p>Wyeth Pharmaceuticals</p>
<p><i>Calin 2004</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż i ≤ 70 r.ż.; rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich; aktywna postać choroby definiowana jako średnia ocena zapalenia kręgosłupa w skali VAS (0-100) ≥ 30 pkt oraz wynik ≥ 30 pkt w co najmniej 2 z 3 pozostałych domen (ból pleców, ocena aktywności choroby wg chorego, funkcjonowanie fizyczne). <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia LMPCh (hydroksychlorochina, sulfasalazyna, metotreksat) jeżeli dawkowanie pozostawało</p>	<ul style="list-style-type: none"> całkowite zeszywnienie stawów kręgosłupa; terapia ETA/innym inhibitorem TNF alfa w wywiadzie; LMPCh (inne niż hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub metotreksat) w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, >1 NLPZ, prednizon w dawce > 10 mg dziennie, NLPZ lub prednizon w zmienionej dawce w przeciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania. 	<p>Spośród 84 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 2 (2,4%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy ETA 2 (4,4%) z 45 chorych, po 1 (2,2%) z powodu: niespełnienia kryteriów włączenia i, wycofania zgody na udział w badaniu; żadnego z grupy PLC. 	<p>Wyeth Research</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	stałe w przebiegu 4 tygodni przed randomizacją oraz NLPZ jeżeli dawkowanie pozostawało stałe w przebiegu 2 tygodni przed randomizacją.			
<i>Davis 2003</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż. i ≤ 70 r.ż.; rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich; aktywna postać choroby definiowana jako poranna sztywność oceniona na ≥ 30 mm w skali VAS oraz wynik ≥ 30 w co najmniej 2 z 3 pozostałych domen: ocena aktywności choroby wg chorego, ból pleców i BASFI. <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia hydroksychlorochiną, sulfasalazyną, lub metotreksatem jeżeli dawkowanie pozostawało stałe. Dopuszczalne było też przyjmowanie NLPZ oraz prednizonu w dawce do 10 mg/dzień, jeżeli dawkowanie pozostawało stabilne przez 2 tygodnie przed oceną początkową. Leki przeciwbólowe, jak kodeina czy tramadol, mogły być stosowane w standardowych dawkach.</p>	<ul style="list-style-type: none"> całkowite zeszywnienie stawów kręgosłupa; stosowanie inhibitorów TNF alfa w wywiadzie; ciężkie zakażenie, związane z koniecznością hospitalizacji lub przyjmowania dożylnych antybiotyków w przebiegu 4 tygodni przed kwalifikacją; ciąża; stosowanie w czasie 4 tygodni przed oceną początkową LMPCh innych niż hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub metotreksat. 	<p>Spośród 277 zrandomizowanych chorych z badania utracono łącznie 31 (11,2%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie ETA: 12 (8,7%) z 138 chorych, w tym 7 (5,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,2%) z powodu braku skuteczności i 2 (1,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji; w grupie PLC: 19 (13,7%) z 139 chorych, w tym 13 (9,4%) z powodu braku skuteczności, 2 (1,45) z powodu wycofania zgody przez uczestnika, 2 (1,4%) z powodu decyzji lekarza, 1 (0,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 (0,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji. 	<p>Immunex Corporation/Amgen Inc.</p>
<i>SPINE (Dougados 2011)</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż i ≤ 70 r.ż.; rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich; aktywna, ciężka postać choroby definiowana jako spełnienie co najmniej 1 z 3 następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> 2 międzykręgosłupowe mostki kostne i/lub zespolenie kręgosłupa na odcinku lędźwiowym; 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie inhibitorów TNF alfa, NLPZ, w wywiadzie, jeżeli ich dawka zmieniła się w przebiegu 2 tygodni przed oceną początkową lub LMPCh, (takich jak sulfasalazyna lub metotreksat), jeżeli ich dawka zmieniła się w przebiegu 4 tygodni przed oceną początkową; poważna choroba współtowarzysząca (jak nowotwór lub ciężkie zakażenie) 	<p>Spośród 82 zrandomizowanych chorych z badania utracono łącznie 5 (6,1%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie ETA: 1 (2,6%) z 39 chorych, z powodu zmian nowotworowych w płucach; w grupie PLC: 4 (9,3%) z 43 chorych, w tym 2 (4,7%) z powodu braku skuteczności 	<p>Wyeth Pharmaceuticals</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<ul style="list-style-type: none"> • 3 międzykręgowe mostki kostne i/lub zespolenie kręgosłupa na odcinku piersiowym; • 2 międzykręgowe mostki kostne i/lub zespolenie kręgosłupa na odcinku szyjnym; • ból z osiowym zajęciem całego poziomu kręgosłupa szyjnego, pleców lub bioder z wynikiem ≥ 30 w wizualnej skali analogowej (VAS) 0–100 mm; • aktywna choroba oporna na leczenie, określona przez wynik ≥ 40 według wskaźnika BASDAI (0–100) pomimo optymalnego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (co najmniej dwa NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce >3 miesiące i według opinii badacza). <p>Dozwolone były leki przeciwbólowe (np. paracetamol) oraz kontynuowanie leczenia NLPZ oraz LMPCh jeżeli dawkowanie pozostawało stałe.</p>	<p>i/lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.</p>	<p>oraz po 1 (2,3%) z powodu wycofania zgody przez uczestnika i z powodu utraty z okresu obserwacji.</p>	
<p><i>Gorman 2002</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich; • aktywna postać choroby definiowana jako ból kręgosłupa (nasilający się po spoczynku i ustępujący pod wpływem ćwiczeń), poranna sztywność trwająca co najmniej 45 min. oraz co najmniej 	<ul style="list-style-type: none"> • całkowite zeszywnienie stawów kręgosłupa, • nawracające zakażenia, nowotwór, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, nerek, hematologiczne lub neurologiczne. 	<p>Łącznie z badania utracono 3 (7,5%) z 40 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie ETA: 1 (5,0%) z 20 chorych ze względów osobistych, niezwiązanych z badaniem; • w grupie PLC: 2 (10,0%) z 20 chorych z powodu braku skuteczności. 	<p>National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases oraz Immunex</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<p>umiarkowana aktywność choroby w ocenie chorego oraz lekarza⁹¹.</p> <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia NLPZ, doustnymi kortykosteroidami (≤10 mg/dzień), wstrzyknięciami produktu złota (≤50 mg/miesiąc), metotreksatem (≤20 mg/tydzień) lub sulfasalazyną (≤3 g/dzień) jeżeli dawkowanie pozostawało stałe co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją oraz w trakcie badania.</p>			
<p>GO-RAISE (Inman 2008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 r.ż.; rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich, choroba trwająca co najmniej 3 miesiące; aktywność choroby wg BASDAI ≥4 oraz ból kręgosłupa ≥4 w skali VAS; niewystarczająca odpowiedź na obecne lub wcześniejsze leczenie LMPCh lub NLPZ (chorzy leczeni z zastosowaniem NLPZ musieli stosować terapię ciągłą najwyższą tolerowaną dawką przez przynajmniej 3 miesiące, chyba że nie byli w stanie przyjąć pełnego 3 miesięcznego cyklu leczenia ze względu na nietolerancję, toksyczność lub przeciwwskazania); 	<ul style="list-style-type: none"> zmiany na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej; aktywna lub latentna gruźlica, pozytywny wynik próby tuberkulinowej, kontakt z osobą z aktywną gruźlicą; całkowite zeszywnienie kręgosłupa; inna przewlekła reumatyczna choroba zapalna; ciężkie zakażenie w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania, zakażenie oportunistyczne w ciągu pół roku przed włączeniem do badania; choroba nowotworowa; stwardnienie rozsiane; zastoinowa niewydolność serca; przeszczep narządu; 	<p>Łącznie w badaniu utracono 18 (5,1%) z 356 randomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie GOL 50 mg: 10 (7,2%) z 138 chorych, w tym 4 (2,9%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (1,4%) z innych powodów, 1 (0,7%) z powodu braku skuteczności, 1 (0,7%) z powodu niezastosowania przydzielonego leczenia; w grupie GOL 100 mg: 6 (4,3%) z 140 chorych, w tym 4 (2,9%) z powodu zdarzeń 	<p>Centocor Research and Development, Inc. i Schering Plough Corporation</p>

⁹¹ Ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego oparto na pięciostopniowej skali (1 - brak, 2 - łagodne, 3 - umiarkowane, 4 - ciężkie i 5 - bardzo ciężkie). Ocenę lekarza dokonywano za pomocą wizualnej skali analogowej (100-milimetrowa pozioma linia, gdzie 0 mm oznacza brak aktywności choroby i 100 mm bardzo ciężką aktywność); umiarkowany lub wyższy poziom aktywności choroby został zdefiniowany przez umieszczenie pionowej linii na 40 mm lub wyżej

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowe wyniki radiogramu klatki piersiowej w czasie 3 miesięcy przed randomizacją; • wykonane badanie przesiewowe pod kątem utajonej gruźlicy (w razie obecności konieczne rozpoczęcie odpowiedniej terapii). <p>W czasie trwania badania chorzy mogli kontynuować obecne leczenie metotreksatem, sulfasalazyną, hydroksychlorochiną, kortykosteroidami i NLPZ w stabilnych dawkach.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HIV. 	<p>niepożądanych i 2 (1,4%) z innych powodów;</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie PLC: 2 (2,6%) z 78 chorych, po 1 (1,3%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i z powodu braku skuteczności; 	
<p><i>Braun 2002</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich; • aktywna postać choroby definiowana jako BASDAI ≥ 4 oraz ból kręgosłupa ≥ 4 wg VAS (0-10 cm). <p>Dozwolone było dalsze przyjmowanie NLPZ, bez możliwości zwiększania dawki (dawka mogła być zmniejszana).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • aktywna gruźlica w przebiegu ostatnich 3 lat; • specyficzne zmiany w radiogramie klatki piersiowej; • ciężkie zakażenie w przebiegu ostatnich 2 miesięcy; • choroba nowotworowa lub limfoproliferacyjna w przebiegu ostatnich 5 lat; • objawy zaburzenia czynności wątroby lub nerek, zaburzenia hematologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, oddechowe, sercowe, neurologiczne, dysfunkcje mózgu o ciężkim stopniu nasilenia; • przyjmowanie LMPCh lub doustnych kortykosteroidów (leki te musiały być odstawione co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją). 	<p>Spośród 70 chorych z badania utracono łącznie 1 (1,4%) chorego, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy INF 1 (2,9%) z 35 chorych z powodu niespełnienia przez chorego kryteriów radiograficznych; • żadnego z grupy PLC. 	<p>Niemieckie Ministerstwo Badań oraz Essex Pharma</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
<p><i>ASSERT (van der Heijde 2005)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją; aktywna postać choroby definiowana jako BASDAI ≥ 4 (skala 0-10) oraz ból kręgosłupa ≥ 4 wg VAS (0-10 cm); prawidłowy wynik radiogramu klatki piersiowej w czasie 3 miesięcy przed randomizacją; ujemny wynik testu skórniego w kierunku gruźlicy utajonej (w USA i Kanadzie) lub odpowiedniego badania przesiewowego z udokumentowanym negatywnym wynikiem w kierunku gruźlicy utajonej zgodnie z lokalnymi wytycznymi dla chorych z grupy wysokiego ryzyka lub chorych z obniżoną odpornością (w Europie). <p>Dozwolone było dalsze przyjmowanie stabilnych dawek NLPZ, paracetamolu lub tramadolu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> całkowite zeszywnienie kręgosłupa lub inna zapalna choroba reumatyczna, fibromialgia; ciężkie zakażenie w czasie ostatnich 2 miesięcy; aktywna lub utajona gruźlica bądź kontakt z osobą z aktywną gruźlicą; zakażenie oportunistyczne w czasie 6 miesięcy przed kwalifikacją; zaburzenia czynności wątroby, wirus HIV, przeszczep narządów, nowotwór złośliwy, stwardnienie rozsiane lub zastoinowa niewydolność serca. <p>Chorzy nie mogli przyjmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> sulfasalazyny ani metotreksatu w czasie 2 tygodni przed badaniem przesiewowym; kortykosteroidów ogólnoustrojowych w czasie 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym; terapii inhibitorem TNF innej niż infliksymab w czasie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym; infliksymabu w dowolnym momencie przed badaniem przesiewowym; LMPCh innych niż sulfasalazyna lub metotreksat w czasie 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; leków cytotoksycznych w czasie 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym. 	<p>Spośród 279 zrandomizowanych chorych z badania utracono łącznie 8 (2,9%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie INF: 4 (2,0%) z 201 chorych, w tym 2 (1,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (0,5%) z powodu braku skuteczności i 1 (0,5%) z powodu naruszenia protokołu; w grupie PLC: 2 (2,6%) z 78 chorych, w tym po 1 (1,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; 	<p>Centocor, Inc.</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
<p>MEASURE 2 (Baeten 2015)</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich; BASDAI ≥ 4 (na skali 0-10), ocena bólu kręgosłupa wg skali VAS (0-10 cm) ≥ 4, pomimo leczenia maksymalną możliwą (ze względu na działania niepożądane) dawką NLPZ przez co najmniej 3 miesiące w przypadku braku odpowiedzi lub nieadekwatnej odpowiedzi na leczenia lub mniej niż 3 miesiące w przypadku nietolerancji, toksyczności lub przeciwwskazań. <p>Dozwolone wcześniejsze leczenie LMPCh i nie więcej niż jednym inhibitorem TNF⁹² (dla LMPCh innych niż sulfasalazyna i metotreksat wymagany był okres eliminacji leku z ustroju), pod warunkiem, że leczenie odpowiednią dawką leku przez min. 3 miesiące nie dało adekwatnej odpowiedzi lub wystąpiły działania niepożądane po co najmniej jednej dawce.</p> <p>Dozwolona była kontynuacja leczenia (przy niezmiennych dawkach): sulfasalazyną (≤ 3 g/dzień), metotreksatem (≤ 25 mg/tydzień), prednizonem lub jego ekwiwalentem (≤ 10 mg/dzień) oraz NLPZ.</p>	<ul style="list-style-type: none"> całkowite zeszywnienie kręgosłupa; zakażenie ogólnoustrojowe w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; inne aktywne choroby zapalne, które mogłyby zakłócić ocenę terapii; aktywna gruźlica; przebyte zapalenie wątroby typu B/C, HIV; choroba nowotworowa w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego, odpowiednio leczonego rógowacenia słonecznego, raka in situ szyjki macicy lub wyciętego nieinwazyjnego złośliwego polipa jelita grubego) lub ciężka choroba serca, nerek, wątroby, choroba neurologiczna, psychiatryczna, endokrynologiczna, hematologiczna albo metaboliczna; wcześniejsza terapia z zastosowaniem leków niszczących komórki lub leki biologiczne inne niż inhibitory TNF; ciąża lub karmienie piersią. 	<p>Spośród 219 zrandomizowanych chorych z badania do 16. tyg. utracono łącznie 19 (8,7%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie SEK 75 mg 5 (6,8%) z 73 chorych, w tym 2 (2,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (2,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i u 1 (1,4%) chorego wystąpił zgon; w grupie SEK 150 mg 6 (8,3%) z 72 chorych, w tym 5 (6,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; w grupie PLC 8 (10,8%) z 74 chorych, w tym 4 (5,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (4,1%) z powodu wycofania zgody na udział i 1 (1,4%) z powodu utraty skuteczności. 	<p>Novartis Pharma</p>

⁹² W badaniu u około 61% w grupie SEK 150 mg, 62% chorych w grupie SEK 75 mg i 61% chorych w grupie PLC nie zastosowano uprzednio żadnego inhibitora TNF

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
<p>MEASURE 4 (Kivitz 2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich; aktywna choroba udokumentowana w badaniu radiologicznym; BASDAI ≥ 4 (na skali 0-10), ocena bólu kręgosłupa wg skali VAS (0-10 cm) ≥ 4, pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką NLPZ. <p>Chorzy przyjmujący zaplanowane NLPZ musieli przyjmować stałą dawkę przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją i powstrzymać się od przyjmowania jakichkolwiek NLPZ przez co najmniej 24 godziny przed wizytą na której oceniano aktywność choroby. Po przeprowadzeniu oceny w 20. tygodniu dopuszczono zmiany w dawkowaniu NLPZ. Wcześniejsze stosowanie LMPCh było dozwolone; przed rozpoczęciem badanego leczenia konieczny był okres wypłukiwania LMPCh innymi niż sulfasalazyna i metotreksat.</p> <p>Chorzy leczeni wcześniej nie więcej niż jednym inhibitorem TNF mogli uczestniczyć w badaniu, jeśli mieli niewystarczającą odpowiedź na zatwierdzonej dawce stosowanej co najmniej przez 3 miesiące lub wystąpił brak tolerancji po co najmniej jednej dawce⁹³.</p>	<ul style="list-style-type: none"> całkowite zeszywnienie kręgosłupa; dowody w radiografii klatki piersiowej wskazujące na zakażenie lub raka; aktywne zakażenie ogólnoustrojowe w czasie 2 tygodni przed wizytą początkową; trwająca, przewlekła lub nawracająca choroba zakaźna lub objawy gruźlicy w wywiadzie; wcześniejsze leczenie terapią powodującą deplecję komórek (ang. <i>cell depleting therapy</i>) lub lekami biologicznymi innymi niż inhibitory TNF. 	<p>Spośród 350 zrandomizowanych chorych do 16. tyg. utracono łącznie 11 (3,1%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie SEK z dawką nasycającą 2 (1,7%) z 116 chorych, w tym po 1 (0,9%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i decyzji chorego/opiekuna; w grupie SEK bez dawki nasycającej utracono 5 (4,3%) z 117 chorych, w tym 2 (1,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1,7%) chorych z powodu decyzji chorego/opiekuna oraz 1 (0,9%) chorego z powodu decyzji lekarza; w grupie PLC utracono 4 (3,4%) z 117 chorych, w tym 2 (1,7%) chorych z powodu decyzji chorego/opiekuna i po 1 (0,9%) chorym z powodu braku skuteczności i zdarzeń niepożądanych. 	<p>Novartis Pharma AG</p>

⁹³ Zdecydowana większość chorych włączonych do badania (72,3%) nie stosowała uprzednio inhibitorów TNF

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<p>Chorzy w badaniu mogli nadal otrzymywać następujące leki w stałej dawce: sulfasalazyna (≤ 3 g na dobę), metotreksat (7,5–25 mg na tydzień), prednizon lub jego ekwiwalent (≤ 10 mg/ dobę) i NLPZ.</p>			

*u 1 chorego mógł wystąpić więcej niż 1 powód

4.6.2. Punkty końcowe

Zaprezentowano wszystkie punkty końcowe przedstawione w metaanalizie sieciowej. Informacje odnośnie sposobu ekstrakcji danych przedstawiono w rozdziale 4.8.

W ramach kryteriów PICOS wskazano punkty końcowe istotne klinicznie w rozpatrywanej jednostce chorobowej. Odpowiedź ASAS20 lub ASAS40 najczęściej stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach włączonych do analizy. Ocena jakości życia jest istotna w przypadku chorych na ZZSK gdyż celem leczenia chorych na SpA jest utrzymanie długoterminowej dobrej jakości życia i uczestnictwa chorych w życiu społecznym [APD Rinvoq™]. Punkty końcowe dotyczące zamiany wartości ASDAS i występowania BASDAI50 analizowano gdyż zgodnie z treścią *Programu lekowego B.36* u chorych na ZZSK należy oceniać występowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Adekwatna odpowiedź na leczenie w PL po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii definiowana jest m.in. jako zmniejszenie wartości BASDAI o $\geq 50\%$ albo zmniejszenie wartości ASDAS o $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia. Zmianę wyniku BASFI oceniano gdyż wskaźnik BASFI jest jednym z czterech głównych składników kryteriów ASAS i on jest wykorzystywany do oceny sprawności fizycznej. Wskaźnik BASMI służy zaś do oceny ruchomości kręgosłupa [APD Rinvoq™].

Ostatecznie w ramach NMA analizowano następujące punkty końcowe:

- częstość występowania odpowiedzi ASAS20;
- częstość występowania odpowiedzi ASAS40;
- częstość występowania BASDAI50.

Podjęto próbę wykonania NMA dla średniej zmiany wyniku ASQoL względem wartości początkowych, częstości występowania zmniejszenia wartości ASDAS o $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości początkowej, średniej zmiany wyniku BASFI względem wartości początkowych i średniej zmiany wyniku BASMI względem wartości początkowych. Jednak z uwagi na niewielką liczbę badań dla których dostępne były dane dla wymienionych punktów końcowych, w ramach NMA uzyskano bardzo szerokie przedziały wiarygodności co uniemożliwiało interpretację uzyskanych wyników. W związku z tym odstąpiono od przeprowadzania NMA dla wskazanych punktów końcowych.

Należy zauważyć iż głównym punktem końcowym w badaniu *SELECT-AXIS I* dla UPA była odpowiedź ASAS40, która jest węższym punktem końcowym w porównaniu z kryteriami odpowiedzi ASAS20 stosowanymi często jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach dla komparatorów. Należy to wziąć pod uwagę przy interpretacji wyników NMA.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

W poniższej tabeli zamieszczono efekty zdrowotne oceniane w poszczególnych badaniach włączonych do NMA dla interwencji badanej oraz komparatorów. Punkty końcowe, które nie zostały zamieszczone w poniższej tabeli nie zostały uwzględniane w niniejszej analizie.

Tabela 11.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do NMA

Badanie (publikacje)	Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Definicja	Istotność kliniczna
<i>SELECT-AXIS I</i> (van der Heijde 2019)	Odpowiedź ASAS40	Pierwszorzędowy punkt końcowy. Zdefiniowana jako co najmniej 40% poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej dwie jednostki w skali NRS (0–10) w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z następujących czterech dziedzin, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie: ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ocena bólu pleców przez chorego, wskaźnik BASFI i stan zapalny zdefiniowany jako średnia z pytań BASDAI dotyczących nasilenia i czasu trwania sztywności porannej	Im wyższa częstość występowania odpowiedzi ASAS tym większa skuteczność leczenia. W celu oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na ZZSK stosuje się kryteria ASAS stworzone przez grupę roboczą ASAS. Kryteria odpowiedzi ASAS zostały opracowane w celu ustalenia jednolitego minimalnego podstawowego zestawu zmiennych do uwzględnienia we wszystkich projektach badawczych [APD Rinvoq™].
<i>ATLAS</i> (van der Heijde 2006b)		Oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy. Zdefiniowana jako co najmniej 40% poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej dwie jednostki w skali 0–10 w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z czterech dziedzin kryteriów ASAS20, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie.	
<i>COAST-V</i> (van der Heijde 2018a)		Odsetek chorych, którzy osiągnęli 40% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS (ASAS40) w 16. tygodniu był głównym pierwszorzędowym punktem końcowym badania <i>COAST-V</i> .	
<i>RAPID-axSpA</i> (Landewé 2014)		Ocena odpowiedzi ASAS40 stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Zdefiniowana jako co najmniej 40% poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej dwie jednostki w skali NRS (0–10) w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z następujących czterech dziedzin, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie: ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ocena bólu pleców przez chorego, wskaźnik BASFI i stan zapalny zdefiniowany jako średnia z pytań BASDAI dotyczących nasilenia i czasu trwania sztywności porannej	
<i>van der Heijde 2006</i>		Odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź ASAS40 w 12. tygodniu stanowił w badaniu drugorzędowy punkt końcowy. Odpowiedź definiowano jako co najmniej 40% poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej 20 jednostek w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z następujących czterech dziedzin, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie: ból, funkcjonowanie, stan zapalny i ogólna ocena wg chorego).	
<i>GO-RAISE</i> (Inman 2008)		Ocena odpowiedzi ASAS40 stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.	

ASSERT (van der Heijde 2005)	Odpowiedź ASAS20	Ocena odpowiedzi ASAS40 stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Zdefiniowana jako co najmniej 40% poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej dwie jednostki w skali 0–10 w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z czterech dziedzin kryteriów ASAS20, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie.	
MEASURE 2 (Baeten 2015)		Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła częstość występowania odpowiedzi ASAS40 definiowana jako co najmniej 40% poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej dwie jednostki w skali 0–10 w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z czterech dziedzin kryteriów ASAS, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie.	
MEASURE 4 (Kivitz 2018)			
SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)		Drugorzędowy dodatkowy punkt końcowy.	
ATLAS (van der Heijde 2006b)		Pierwszorzędowy punkt końcowy (odpowiedź po 12 tygodniach leczenia). Zdefiniowano jako co najmniej 20% poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej 1 jednostkę w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z następujących czterech dziedzin, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie: ogólna ocena aktywności choroby przez chorego w poprzednim tygodniu (na skali VAS 0-10 cm), ocena bólu pleców przez chorego w poprzednim tygodniu (na skali VAS 0-10 cm), wskaźnik BASFI i stan zapalny zdefiniowany jako średnia z pytań BASDAI dotyczących nasilenia i czasu trwania sztywności porannej [pytanie 5 i 6]	
COAST-V (van der Heijde 2018a)		Odsetek chorych, którzy osiągnęli 20% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS (ASAS20) był głównym drugorzędowym punktem końcowym badania.	
RAPID-axSpA (Landewé 2014)		Pierwszorzędowy punkt końcowy (odpowiedź po 12 tygodniach leczenia). Zdefiniowano jako co najmniej 20% poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej 1 jednostkę (w skali NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z następujących czterech dziedzin, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie: ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ocena bólu kręgosłupa przez chorego (na skali NRS 0-10), wskaźnik BASFI i stan zapalny zdefiniowany jako średnia z pytań BASDAI dotyczących nasilenia i czasu trwania sztywności porannej [pytanie 5 i 6]	
<i>van der Heijde 2006</i>		Odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź ASAS20 w 12. tygodniu stanowił w badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy. Odpowiedź definiowano jako co najmniej 20% poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej 10 jednostek (na skali 0-100 mm VAS) w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z następujących czterech dziedzin, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie: ból, funkcjonowanie, stan zapalny i ogólna ocena aktywności choroby wg chorego).	
<i>Calin 2004</i>			
<i>Davis 2003</i>			
<i>Braun 2002</i>			

<i>Gorman 2002</i>		Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie, definiowana jako 20% lub większa poprawa w co najmniej trzech z pięciu miar aktywności choroby, zgodnie z zaleceniami grupy ASAS (czas trwania sztywności porannej, stopień nocnego bólu kręgosłupa, wskaźnik BASFI, ogólna ocena aktywności choroby przez chorego i wynik dla obrzęku stawów), z których jeden musiał być czas trwania sztywności porannej lub nasilenie nocnego bólu kręgosłupa, bez pogorszenia w którymkolwiek z innych parametrów. Jeśli ocena obrzęku stawu wynosiła zero przez cały czas badania, poprawa była wymagana w co najmniej dwóch z czterech innych wskaźników, z wyżej wymienionymi ograniczeniami.	
<i>GO-RAISE (Inman 2008)</i>		Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był odsetek chorych z co najmniej 20% poprawą wyniku ASAS w 14. tygodniu badania.	
<i>ASSERT (van der Heijde 2005)</i>		Pierwszorzędowny punkt końcowy (odpowiedź po 24 tygodniach leczenia). Zdefiniowano jako co najmniej 20% poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej 1 jednostkę (na skali 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z następujących czterech dziedzin, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie: ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ocena bólu kręgosłupa, wskaźnik BASFI i o średnia z pytań BASDAI dotyczących nasilenia i czasu trwania sztywności porannej [pytanie 5 i 6]	
<i>MEASURE 2 (Baeten 2015)</i>		Pierwszorzędowny punkt końcowy (odpowiedź po 16 tygodniach leczenia). Zdefiniowano jako co najmniej 20% poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej 1 jednostkę (na skali 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z czterech dziedzin kryteriów ASAS, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie.	
<i>MEASURE 4 (Kivitz 2018)</i>		Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 w 16. tygodniu oceniano jako pierwszorzędowny punkt końcowy. Zdefiniowano jako co najmniej 20% poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej 1 jednostkę (na skali 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z czterech dziedzin kryteriów ASAS (ocena aktywności choroby wg lekarza, ból pleców, funkcjonowanie fizyczne, stan zapalny), bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie.	
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	BASDAI50	Odsetek chorych u których odnotowano co najmniej 50% poprawę wyniku BASDAI.	Zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę. BASDAI jest najpowszechniejszą i szeroko stosowaną zwalidowaną miarą aktywności zapalnej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [APD Rinvoq™].
<i>ATLAS (van der Heijde 2006b)</i>			
<i>COAST-V (van der Heijde 2018a)</i>			
<i>RAPID-axSpA (Landewé 2014)</i>			

<i>Barkham 2010</i>				
<i>van der Heijde 2006</i>				
<i>SPINE (Dougados 2011)</i>				
<i>GO-RAISE (Inman 2008)</i>				
<i>MEASURE 2 (Braun 2015⁹⁴)</i>				
<i>Braun 2002</i>				Odsetek chorych u których odnotowano co najmniej 50% poprawę wyniku BASDAI. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.
<i>DANISH (Pedersen 2016)</i>				Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była redukcja wyniku BASDAI o co najmniej 50% lub redukcja wyniku BASDAI o 20 mm (na skali VAS 0-100 mm) po 24 tygodniach względem wartości początkowych.

⁹⁴ Zgodnie z kryteriami PICO w ramach przeglądu włączano jedynie publikacje pełnotekstowe. W przypadku sekukinumabu zdecydowano o włączeniu do analizy danych z abstraktu konferencyjnego *Braun 2015* gdyż tylko dla SEK nie odnaleziono we włączonych do raportu publikacjach pełnotekstowych danych dotyczących częstości występowania BASDAI50. Wynik BASDAI50 stanowi podstawę modelu ekonomicznego dlatego też możliwość porównawczej oceny UPA z każdym z komparatorów w przypadku tego punktu końcowego jest niezwykle ważna

4.6.3. Ocena jakości informacji

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę wiarygodności randomizowanych badań włączonych do NMA według zaleceń Cochrane.

Ogólnie jakość badań włączonych do analizy była wysoka. Ryzyko błędu systematycznego zostało w dużej mierze ocenione ogólnie jako niskie lub ewentualnie nieznane. Tam, gdzie ryzyko uznano za niejasne, wynikało to często z braku informacji podanych we włączonych publikacjach.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA

Badanie (publikacja)	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i chorych	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko
<i>SELECT-AXIS I</i>							
<i>ATLAS</i>							
<i>DANISH</i>							
<i>COAST-V</i>							
<i>RAPID-axSpA</i>							
<i>Barkham 2010</i>							
<i>van der Heijde 2006</i>							
<i>Calin 2004</i>							
<i>Davis 2003</i>							
<i>SPINE</i>							
<i>Gorman 2002</i>							
<i>GO-RAISE</i>							
<i>Braun 2002</i>							
<i>ASSERT</i>							
<i>MEASURE 2</i>							
<i>MEASURE 4</i>							

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

4.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej porównującej UPA z lekami biologicznymi wskazanymi jako komparatory dla UPA w leczeniu ZZSK włączono badania randomizowane, które zostały poddane szczegółowej ocenie (Rozdział 4.6.1).

Na podstawie badań włączonych w przeglądzie systematycznym dokonano oceny wykonalności NMA. Przeanalizowano wyniki włączonych badań pod względem możliwości skonstruowania na ich podstawie sieci powiązań pomiędzy poszczególnymi ramionami w badaniach. Dokonano również analizy metodyki poszczególnych badań oraz charakterystyk początkowych chorych w nich uczestniczących. Postępowanie to miało na celu zidentyfikowanie różnic pomiędzy badaniami mogących mieć wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne.

Przeprowadzona metaanaliza dotyczyła następujących punktów końcowych:

- częstość występowania odpowiedzi ASAS20;
- częstość występowania odpowiedzi ASAS40;
- częstość występowania BASDAI50;

Głównym założeniem NMA było przeprowadzenie jej dla okresu obserwacji wynoszącego 12-16 tygodni. Przyjęte okresy obserwacji wynikają z faktu, iż zgodnie z zapisami zawartymi w *Programie lekowym B.36* i ChPL-ach dla każdego leku biologicznego wskazany jest okres, po którym należy ocenić odpowiedź na leczenie.

W przygotowaniu metaanalizy sieciowej zastosowano oprogramowanie WinBUGS i wykorzystano analizę metodą Bayesa.

NMA opiera się na statystyce bayesowskiej i stanowi rozszerzenie standardowych metod metaanalizy o możliwość jednoczesnego porównania wielu interwencji. Oparta jest na symulacji probabilistycznej przy użyciu metody Monte Carlo z wykorzystaniem symulatora próbek Gibbsa. Porównania bayesowskie dają bardziej precyzyjne oszacowanie niż metody tradycyjne, gdyż uwzględniają podczas analizy wszystkie porównania oraz korelacje między nimi.

Twierdzenie Bayesa pokazuje, w jaki sposób nowe dane eksperymentalne/obserwacyjne modyfikują wstępne oczekiwania tj. prawdopodobieństwo *a priori* (czyli aprioryczne).

Prawdopodobieństwo aprioryczne modelu czy hipotezy jest ważnym elementem wniosku bayesowskiego, wyrażone wzorem:

$$p(H_i | I)$$

p – prawdopodobieństwo

H_i – zdanie deklaruje słuszność i-tej hipotezy

I – zdanie reprezentujące informacje *a priori*

W przypadku dyskretnej przestrzeni hipotez, nie posiadając żadnej wstępnej wiedzy preferującej jedno z hipotez nad pozostałe, stosujemy podejście równego rozdziału wstępnego poparcia na wszystkie rozważane możliwości (czyli płaski rozkład aprioryczny). Podobnie w przypadku estymacji parametru, gdy wiemy, iż jego wartości leżą w pewnym przedziale można tą wiedzę aprioryczną opisać rozkładem rozproszonym.

Stwierdzenie „istotność statystyczna” w niniejszej analizie nie jest stosowane do opisu wyników metaanalizy sieciowej. W statystyce bayesowskiej 95% CrI⁹⁵ nie przekracza punktu wyznaczającego równowagę analizowanych interwencji.

Dla analizy częstościowej 95% przedział ufności może być często mylnie uważany za przedział, w którym jest 95% prawdopodobieństwo wystąpienia rzeczywistego zdarzenia. Ścisła interpretacja opiera się na koncepcji, że uwzględniane są wyniki, które można by uzyskać, gdyby badanie kliniczne było powtórzone wielokrotnie. Przykładowo więc, jeśli badanie byłoby powtórzone 1 000 razy i za każdym razem obliczono by 95% CI, wtedy rzeczywiste zdarzenie mogłoby występować w jednym z 950 punktów pomiaru.

Model bayesowski przewiduje znacznie bardziej intuicyjny przedział, zwany przedziałem wiarygodności. W przypadku 95% CrI, istnieje 95% prawdopodobieństwo, że wartość rzeczywista znajduje się we wskazanym przedziale. Tak więc, w statystyce bayesowskiej, kiedy CrI nie przekracza punktu wyznaczającego równowagę między interwencjami, upoważnia to do wniosku, z dużą dozą pewności, że wyniki wskazują na korzyść terapii z niższym ryzykiem.

W celu przeprowadzenia NMA z wykorzystaniem metody Bayesa należało zdefiniować rozkłady prawdopodobieństw, aby powiązać dane z odpowiednimi parametrami modeli. Na

⁹⁵ przedział wiarygodności (ang. *credible interval*) jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności. Na jego podstawie możliwe jest wnioskowanie o istotności statystycznej oraz sile interwencji

podstawie badań włączonych w przeglądzie systematycznym dokonano oceny wykonalności NMA. Przeanalizowano wyniki włączonych badań pod względem możliwości skonstruowania na ich podstawie sieci powiązań pomiędzy poszczególnymi ramionami w badaniach. Dokonano również analizy metodyki poszczególnych badań oraz charakterystyk początkowych chorych w nich uczestniczących. Postępowanie to miało na celu zidentyfikowanie różnic pomiędzy badaniami mogących mieć wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne.

W publikacji *AOTMiT 2019* wskazano, że interpretacja wyniku NMA w ujęciu bayesowskim dotyczy prawdopodobieństwa, że wynik przybierze daną wartość.

W niniejszej analizie wyniki NMA dla dychotomicznych punktów końcowych przedstawiono jako względne współczynniki ryzyka (RR). RR reprezentuje wzrost lub spadek ryzyka (prawdopodobieństwa) wystąpienia zdarzenia w jednej grupie w porównaniu z inną. W przypadku miar względnych (RR) efekty są ograniczone względem zera. W takich przypadkach istotność można określić na podstawie przedziałów, które są większe lub mniejsze od 1. Wartości parametru $RR > 1$ sugerują przewagę interwencji badanej względem komparatora w odniesieniu do danego punktu końcowego.

4.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych wyników do NMA została przeprowadzona przez 2 analityków (██████████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Rinvoq™] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 4.5;
- wyniki NMA przedstawiono dla porównania UPA vs komparatory (SEK oraz komparatory techniczne: ADA, ETA, CER, INF, GOL);
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 14.10);
- uwzględniano wyniki dla następujących okresów obserwacji z fazy randomizowanej, kontrolowanej PLC: 12 i 14 tygodni w przypadku UPA (odpowiednio analiza podstawowa i analiza wrażliwości) i 12-16 tygodni w przypadku komparatorów;

- jako grupę uwzględnianą w analizach dla każdej z interwencji rozpatrywano tę grupę chorych, których ścieżka leczenia jest zgodna z zapisami ChPL odpowiednio każdego z analizowanych produktów leczniczych.

5. Ocena skuteczności UPA względem leków biologicznych na podstawie NMA

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących UPA z komparatorami, wykonano metaanalizę sieciową. Wyniki analizowano dla 12 i 14 tygodni okresu obserwacji dla UPA (odpowiednio analiza podstawowa i analiza wrażliwości) oraz 12-16 tygodni obserwacji dla komparatorów. Horyzont ten odpowiada określonemu w *Programie lekowym B.36* i w ChPL analizowanych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektów należy rozważyć przerwanie terapii. Dodatkowo w części badań po tym czasie chorzy przechodzili z fazy kontrolowanej placebo do fazy otwartej, w której wszyscy uczestnicy badania otrzymywali substancje czynną.

Ocena skuteczności UPA względem leków biologicznych określonych jako komparatory dla analizowanej interwencji ostatecznie została przeprowadzona w ramach NMA dla następujących punktów końcowych:

- częstość występowania odpowiedzi ASAS20;
- częstość występowania odpowiedzi ASAS40;
- częstość występowania BASDAI50.

W poniższych rozdziałach przedstawiono dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej dla leków biologicznych uwzględnionych w konstrukcji sieci i aktualnie objętymi finansowaniem w ramach *Programu lekowego* a następnie wyniki NMA wraz z ich omówieniem.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

96. [REDACTED]
[REDACTED]

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

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

96 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] 97	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--



6. Ocena skuteczności UPA±BSC względem PLC±BSC na podstawie badania *SELECT-AXIS I*

Poza wynikami NMA wykonanej w celu porównania interwencji badanej z komparatorami w raporcie uwzględniono wyniki badania *SELECT-AXIS I*.

Skuteczność UPA względem PLC⁹⁸ została oceniona u chorych na ZZSK na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *SELECT-AXIS I* (publikacja *van der Heijde 2019*, abstrakty konferencyjne *van der Heijde 2019a*, *Kiltz 2020*⁹⁹, *Deodhar 2020a*). W obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające tj. ksLMPCh (sulfasalazyna, leflunomid, metotreksat, hydroksychlorochina) lub doustne glukokortykoidy, leki przeciwbólowe i NLPZ). W raporcie uwzględniono także dane przedstawione w dokumencie *EMA 2020*.

Skuteczność upadacytynibu względem placebo na podstawie badania *SELECT-AXIS I* została oceniona względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie wg ASAS;
- aktywność choroby wg ASDAS;
- aktywność choroby wg BASDAI;
- wynik wg BASFI i BASMI;
- wynik wg SPARCC;
- wynik wg MASES;
- ocena wskaźnika ostrej fazy (hs-CRP);
- ocena aktywności choroby wg chorego;
- ocena nasilenia bólu pleców przez chorego;
- ocena jakości życia wg formularza ASQoL;
- ocena produktywności i aktywności wg kwestionariusza WPAI.

⁹⁸ W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające (BSC). W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla UPA±BSC vs PLC±BSC

⁹⁹ Analiza *post-hoc*

Analizowano dane dla fazy randomizowanej, podwójnie zaślepionej (14 tygodni) oraz dostępne dane dla chorych kontynuujących leczenie UPA w ramach fazy otwartej (do 64 tygodni).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1. Wynik w skali ASAS

6.1.1. Odpowiedź ASAS

W badaniu *SELECT-AXIS 1* pierwszorzędnym punktem końcowym było osiągnięcie przynajmniej 40% poprawy wg ASAS (ASAS 40) po 14 tygodniach terapii. Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS 40 wyniósł 51,6% chorych leczonych UPA oraz 25,5% chorych otrzymujących PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie a niska wartość parametru NNT wynosząca 4 świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Analizowano również częstość uzyskania odpowiedzi w podgrupach. Istotnie statystycznie częściej odpowiedź ASAS 40 uzyskiwali chorzy stosujący UPA w podgrupie chorych, u których czas trwania objawów wynosił >5 i <10 lat (UPA ok. 57% vs PLC ok. 27%) oraz ≥10 lat (UPA ok. 47% vs PLC ok. 21%), w podgrupie chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych w wywiadzie (UPA ok. 48% vs PLC ok. 27%) oraz w podgrupie bez tego rozpoznania (UPA ok. 56% vs PLC ok. 23%), w podgrupie chorych, którzy nie stosowali równocześnie ksLMPCh (UPA ok. 54% vs PLC ok. 23%) oraz w podgrupie z wynikiem BASDAI na początku badania <6,7 (UPA ok. 53% vs PLC ok. 18%). Z kolei nie stwierdzono występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami w częstości występowania odpowiedzi ASAS 40 w podgrupie chorych, u których czas trwania objawów był krótszy lub równy 5 lat (UPA ok. 56% vs PLC 35%), w podgrupie chorych, którzy równocześnie stosowali ksLMPCh (UPA ok. 39% vs PLC ok. 35%) oraz w podgrupie z wynikiem BASDAI na początku badania ≥6,7 (UPA ok. 51% vs PLC ok. 33%), jednak numerycznie więcej chorych odpowiedziało na leczenie w grupie interwencji badanej niż w grupie kontrolnej.

Uzyskanie przynajmniej 20% poprawy wg ASAS (ASAS 20) stwierdzono z kolei u 64,5% i 40,4% chorych stosujących odpowiednio UPA i PLC. Częściowa remisja choroby wg ASAS wystąpiła u 19,4% chorych leczonych UPA i nieco ponad 1% chorych otrzymujących PLC. Różnice w częstości występowania odpowiedzi były istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Ponadto dobry stan zdrowia (ASAS HI ≤ 5) uzyskano po 14 tygodniach u większej liczby chorych leczonych UPA (44,6%) w porównaniu z chorymi otrzymującymi PLC (21,1%). Częstość uzyskania poprawy wyniku ASAS HI w porównaniu z wynikiem wyjściowym o ≥ 3 pkt wyniosła 44,7% chorych leczonych UPA i 27% chorych stosujących PLC. Różnice w częstości uzyskania odpowiedzi były istotne statystycznie na korzyść UPA.

Wyniki dla fazy przedłużonej wskazują że wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii UPA odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 zwiększa się (do 85% chorych). Podobne wnioski uzyskano analizując dane dotyczące części występowania remisji częściowej (40-46% chorych po 64 tygodniach terapii UPA).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Częstość występowania odpowiedzi ASAS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź ASAS40											
<i>SELECT-AXIS I</i> (van der Heijde 2019)		Ogółem		48 (51,6)	93	24 (25,5)	94	3,11 (1,68; 5,76)	0,26 (0,13; 0,40)	4 (3; 8)	TAK p=0,0003
		<i>Per protocol</i>		46 (56,1)**	82	23 (26,7)**	86	3,50 (1,83; 6,68)	0,29 (0,15; 0,44)	4 (3; 7)	TAK p=0,0001
<i>SELECT-AXIS I</i> (EMA 2020)***	14 tyg.	Czas trwania objawów	≤5 lat	10 (55,6)	18	7 (35,0)	20	2,32 (0,63; 8,58)	0,21 (-0,10; 0,52)	n/d	NIE
			>5 i <10 lat	16 (57,1)	28	6 (27,3)	22	3,56 (1,07; 11,81)	0,30 (0,04; 0,56)	4 (2; 25)	TAK
			≥10 lat	22 (46,8)	47	11 (21,2)	52	3,28 (1,36; 7,89)	0,26 (0,08; 0,44)	4 (3; 13)	TAK
		Zapalenie przyczepów ścięgnistych w wywiadzie	Tak	26 (48,1)	54	15 (27,3)	55	2,48 (1,11; 5,50)	0,21 (0,03; 0,39)	5 (3; 34)	TAK
			Nie	22 (56,4)	39	9 (23,1)	39	4,31 (1,62; 11,46)	0,33 (0,13; 0,54)	4 (2; 8)	TAK
		Równoczesne stosowanie ksLMPCh	Tak	5 (38,5)	13	6 (35,3)	17	1,15 (0,26; 5,11)	0,03 (-0,32; 0,38)	n/d	NIE
			Nie	43 (53,8)	80	18 (23,4)	77	3,81 (1,92; 7,57)	0,30 (0,16; 0,45)	4 (3; 7)	TAK
		Wartość BASDAI na początku badania	<6,7	25 (53,2)	47	8 (17,8)	45	5,26 (2,02; 13,66)	0,35 (0,17; 0,54)	3 (2; 6)	TAK
≥6,7	23 (51,1)		45	16 (32,7)	49	2,16 (0,94; 4,97)	0,18 (-0,01; 0,38)	n/d	NIE		
<i>SELECT-AXIS I</i> (EMA 2020, Deodhar 2020a)^	64 tyg.	Ogółem (dane obserwowane)		67 (84,8)	79	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>SELECT-AXIS I</i> (Deodhar 2020a)		Ogółem (dane NRI ¹⁰⁰ /MMRM ¹⁰¹) ^{^^}	67 (72,0)	93 [#]	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Odpowiedź ASAS20										
<i>SELECT-AXIS I</i> (van der Heijde 2019)	14 tyg.	Ogółem	60 (64,5)	93	38 (40,4)	94	2,68 (1,48; 4,84)	0,24 (0,10; 0,38)	5 (3; 10)	TAK p=0,0010
Częściowa remisja ASAS										
<i>SELECT-AXIS I</i> (van der Heijde 2019)	14 tyg.	Ogółem	18 (19,4)	93	1 (1,1)	94	22,32 (2,91; 171,06)	0,18 (0,10; 0,27)	6 (4; 10)	TAK p<0,0001
<i>SELECT-AXIS I</i> (Deodhar 2020a)	64 tyg.	Ogółem (dane obserwowane) ^{^^}	37 (46,3)	80	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
		Ogółem (dane NRI/MMRM) ^{^^}	37 (39,8)	93 [#]	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Poprawa wyniku ASAS-HI o ≥3 pkt (MCID)										
<i>SELECT-AXIS I</i> (Kiltz 2020)	14 tyg.	Chorzy z wynikiem ASAS HI ≥3 na początku badania	38 (44,7)	85	24 (27,0)	89	2,19 (1,16; 4,13)	0,18 (0,04; 0,32)	6 (4; 25)	TAK p<0,05
Dobry stan zdrowia (wynik ASAS HI ≤5)										
<i>SELECT-AXIS I</i> (Kiltz 2020)	14 tyg.	Chorzy z wynikiem ASAS HI >5 na początku badania	33 (44,6)	74	15 (21,1)	71	3,00 (1,45; 6,24)	0,23 (0,09; 0,38)	5 (3; 12)	TAK p<0,05

*poziom istotności statystycznej podany przez autorów badania

**liczbę n obliczono samodzielnie na podstawie podanych przez autorów odsetków, gdy niemożliwe było dokładne określenie liczby n chorych w przypadku pozytywnego punktu końcowego wartość n w grupie dla komparatora odsetek zawyżano, a w grupie interwencji badanej zaniżano. W przypadku negatywnego punktu końcowego postępowano odwrotnie. Zachowano w ten sposób podejście konserwatywne

***analiza *post-hoc*

¹⁰⁰ metoda analizy z podstawieniem danych dla chorych bez odpowiedzi

¹⁰¹ model efektów mieszanych z powtarzającymi pomiarami

[^]analiza długoterminowa, częstość odpowiedzi ASAS40 dla fazy przedłużonej przedstawiono wyłącznie dla grupy chorych, którzy kontynuowali stosowanie UPA, nie przedstawiono wyników dla grupy PLC→UPA, gdyż nie stanowi ona przedmiotu niniejszej analizy

^{^^}n obliczono samodzielnie na podstawie danych podawanych przez autorów

[#]autorzy wskazali, że liczba N dla analizy NRI w grupie UPA wynosiła 93 chorych, w przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie i chorych utraconych z badania zakładano brak odpowiedzi

6.1.2. Zmiana wyniku ASAS HI

W badaniu *SELECT-AXIS I* przedstawiono zmianę wartości ASAS HI względem wartości początkowej uzyskaną po 14 tygodniach terapii. W grupie stosującej UPA odnotowano spadek wartości o 2,75 pkt, natomiast w grupie otrzymującej PLC odnotowano zmniejszenie wartości o 1,38 pkt. Zmiany średnich wartości liczbowych wskaźnika oceny stanu zdrowia według ASAS wskazywały na przewagę grupy UPA, jednak wg danych przedstawionych przez autorów publikacji różnica między grupami nie była istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Zmiana wyniku ASAS HI względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	UPA±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS*
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana wyniku ASAS-HI względem wartości początkowych								
<i>SELECT-AXIS I</i> (van der Heijde 2019, EMA 2020)	14 tyg.	Ogółem	-2,75 (3,49**)	88	-1,38 (3,49**)	88	-1,37 (-2,40; -0,34)^	NIE*** p=0,0073

*poziom istotności statystycznej podany przez autorów badania

**wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanego w dokumencie *EMA 2020*

***nie spełniono warunków analizy kontrolowanej liczebnością z wykorzystaniem procedury Hochberga. Dla ASAS HI nie wykonano oceny ponieważ dla części punktów końcowych umieszczonych wyżej w rankingu w ramach procedury Hochberga nie wykazano różnic istotnych statystycznie

^wartość podana w dokumencie *EMA 2020* wynosi -1,37 (-2,37; -0,37)

6.2. Wynik w skali ASDAS

6.2.1. Odpowiedź w skali ASDAS

Częstość uzyskania niskiej aktywności choroby (wynik ASDAS <2,1 pkt) w grupie stosującej UPA i PLC wyniosła odpowiednio 49,5% oraz 10,6% chorych. Z kolei nieaktywną chorobę (wynik ASDAS <1,3 pkt) stwierdzono u 16,1% chorych leczonych UPA i u żadnego chorego w grupie otrzymującej PLC. Poprawa istotna klinicznie (zmniejszenie wyniku ASDAS o $\geq 1,1$ pkt względem wartości początkowej) wystąpiła u 52,7% i 18,1% chorych odpowiednio w grupie otrzymującej badaną interwencję i placebo. Znaczna poprawa tj. zmniejszenie wyniku ASDAS o $\geq 2,0$ pkt względem wartości początkowej, wystąpiła natomiast u 32,3% chorych leczonych UPA i 5,3% chorych w grupie kontrolnej. Po 14 tygodniach leczenia odpowiedź ASDAS występowała **istotnie statystycznie** częściej w grupie UPA niż w grupie kontrolnej (w każdym z punktów wskazanych powyżej różnica między grupami była na korzyść grupy UPA).

Należy zauważyć iż według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Deodhar 2020a* choroba nieaktywna po 64 tygodniach terapii UPA wystąpiła aż u 34-42% chorych (zależnie od metody analizy danych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Częstość występowania odpowiedzi ASDAS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
ASDAS <2,1 pkt (niska aktywność choroby)**										
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	46 (49,5)	93	10 (10,6)	94	8,22 (3,80; 17,78)	0,39 (0,27; 0,51)	3 (2; 4)	TAK p<0,0001*
ASDAS <1,3 pkt (choroba nieaktywna)										
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	15 (16,1)	93	0 (0,0)	94	8,80 (3,07; 25,20)	0,16 (0,08; 0,24)	7 (5; 13)	TAK p<0,0001*
<i>SELECT-AXIS I (Deodhar 2020a)</i>	64 tyg.	Ogółem (dane obserwowane)^	32 (41,6)	77	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
		Ogółem (dane NRI/MMRM)^	32 (34,4)	93#	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Zmiana ASDAS o ≥1,1 pkt względem wartości początkowej (poprawa istotna klinicznie)										
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	49 (52,7)	93	17 (18,1)	94	5,04 (2,60; 9,80)	0,35 (0,22; 0,47)	3 (3; 5)	TAK p<0,0001*
Zmiana ASDAS o ≥2,0 pkt względem wartości początkowej (znaczną poprawą)										
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	30 (32,3)	93	5 (5,3)	94	8,48 (3,12; 23,05)	0,27 (0,16; 0,37)	4 (3; 7)	TAK p<0,0001*

*poziom istotności statystycznej podany przez autorów badania

**analiza *post-hoc*

^n obliczono samodzielnie na podstawie danych podawanych przez autorów

#autorzy wskazali, że liczba N dla analizy NRI w grupie UPA wynosiła 93 chorych, w przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie i chorych utraconych z badania zakładano brak odpowiedzi

6.2.2. Zmiana wyniku w skali ASDAS

Analiza zmiany aktywności choroby względem wartości początkowych wg ASDAS po 14 tygodniach terapii wykazała znamienne statystycznie większe zmniejszenie aktywności u chorych leczonych UPA (obniżenie o 1,45 pkt) w porównaniu z PLC (obniżenie o 0,54 pkt). Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Deodhar 2020a* średnia zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych wg ASDAS po 64 tygodniach terapii UPA wynosiła około -2 pkt (zależnie od metody analizy danych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019, EMA 2020)</i>	14 tyg.	Ogółem	-1,45 (0,79 ^{^^})	84	-0,54 (0,79 ^{^^})	84	-0,91 (-1,15; -0,67) ^{**}	TAK p<0,0001*
<i>SELECT-AXIS I (Deodhar 2020a)</i>	64 tyg.	Ogółem (dane obserwowane)	-2,1 (b/d)	76	n/d	n/d	n/d	n/d
		Ogółem (dane NRI/MMRM)	-2,0 (b/d)	93 [#]	n/d	n/d	n/d	n/d

*wartość podana przez autorów publikacji *van der Heijde 2019*

**wartość podana w dokumencie *EMA 2020* wynosi: -0,91 (-1,14; -0,68)

^{^^}wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanego przez autorów publikacji

[#]autorzy wskazali, że liczba N dla analizy NRI w grupie UPA wynosiła 93 chorych, w przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie i chorych utraconych z badania zakładano brak odpowiedzi

6.3. BASDAI

6.3.1. Odpowiedź w skali BASDAI50

Analiza wykazała, że odsetek chorych, u których wystąpiła poprawa wyniku BASDAI o co najmniej 50% w porównaniu do wartości początkowej w 14. tygodniu badania był istotnie statystycznie wyższy w grupie stosującej UPA niż w grupie otrzymującej PLC. Odpowiedź BASDAI50 uzyskało 45,2% i 23,4% chorych leczonych odpowiednio UPA i PLC.

Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Deodhar 2020a* odpowiedź BASDAI50 po 64 tygodniach terapii UPA wystąpiła aż u 70-82% chorych (zależnie od metody analizy danych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź BASDAI50										
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	42 (45,2)	93	22 (23,4)	94	2,70 (1,44; 5,05)	0,22 (0,09; 0,35)	5 (3; 12)	TAK p=0,0016*
<i>SELECT-AXIS I (Deodhar 2020a)</i>	64 tyg.	Ogółem (dane obserwowane)^	65 (82,3)	79	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
		Ogółem (dane NRI/MMRM)^	65 (69,9)	93#	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

*wartość prawdopodobieństwa podana przez autorów publikacji *van der Heijde 2019*

^n obliczono samodzielnie na podstawie danych podawanych przez autorów

#autorzy wskazali, że liczba N dla analizy NRI w grupie UPA wynosiła 93 chorych, w przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie i chorych utraconych z badania zakładano brak odpowiedzi

6.3.2. Zmiana wyniku w skali BASDAI

Analiza zmiany aktywności choroby względem wartości początkowych w skali BASDAI po 14 tygodniach terapii wykazała **istotnie statystycznie** większe zmniejszenie aktywności u chorych leczonych UPA (obniżenie o 2,75 pkt) w porównaniu z PLC (obniżenie o 1,63 pkt).

W ramach analizy oceniano także zmianę w ocenie nasilenia bólu kręgosłupa (pytanie 2. w BASDAI), zmianę w ocenie nasilenia bólu/obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy czy biodra (pytanie 3. w BASDAI) oraz zmianę czasu trwania porannej sztywności stawów (pytanie 6. w BASDAI). W grupie chorych leczonych UPA stwierdzono spadek wartości o 3,31 pkt, 2,46 pkt i 2,69 pkt odpowiednio dla poszczególnych składowych, natomiast w grupie chorych otrzymujących PLC odpowiednio o 1,59 pkt, 1,48 pkt i 1,66 pkt. Ocena zmiany średnich wartości poszczególnych składowych wykazała, że w grupie badanej zmiana nasilenia bólu kręgosłupa, zmiana nasilenia bólu/obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy czy biodra oraz zmiana czasu trwania porannej sztywności stawów była **istotnie statystycznie** większa względem grupy kontrolnej.

W ramach analizy oceniano również zmianę w ocenie stanu zapalnego względem wartości początkowej (średni wynik dla pytania 5 i 6 w BASDAI). W grupie chorych leczonych UPA stwierdzono spadek wartości o 3,15 pkt, a w grupie otrzymującej PLC o 1,90 pkt. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		MD^^ (95% CI)	IS
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych								
<i>SELECT-AXIS I (EMA 2020)</i>	14 tyg.	Ogółem	-2,75 (b/d)	86	-1,63 (b/d)	86	-1,12 (b/d)	TAK p<0,001^
Zmiana w ocenie nasilenia bólu kręgosłupa względem wartości początkowej*								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	-3,31 (b/d)	93	-1,59 (b/d)	94	-1,72 (b/d)	TAK p<0,001^
Zmiana w ocenie nasilenia bólu/obrzęku obwodowego**								

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		MD^^ (95% CI)	IS
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	-2,46 (b/d)	93	-1,48 (b/d)	94	-0,98 (b/d)	TAK p=0,004^
Zmiana w czasie trwania porannej sztywności stawów względem wartości początkowych***								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	-2,69 (b/d)	93	-1,66 (b/d)	94	-1,03 (b/d)	TAK p=0,0004^
Zmiana w ocenie stanu zapalnego względem wartości początkowej#								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	-3,15 (b/d)	93	-1,90 (b/d)	94	-1,25 (b/d)	TAK p<0,0001^

^poziom istotności statystycznej podany przez autorów badania

^^różnica średnich obliczona samodzielnie

*w skali BASDAI pytanie 2

**w skali BASDAI pytanie 3

***w skali BASDAI pytanie 6 (na 10-stopniowej skali wynik 0 oznacza 0 h, wynik 5 oznacza 1h, a maksymalna wartość 10 oznacza ≥2h)

#stan zapalny definiowano jako średni wynik w skali BASDAI dla pytań 5 i 6

6.4. Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych

W ramach badania *SELECT-AXIS I* oceniano również zmianę wyniku w skali BASFI służącą do pomiaru poziomu sprawności/funkcjonowania chorego. Na podstawie analizy wykazano **istotną statystycznie** różnicę między grupami w odniesieniu do zmiany wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych. Po 14 tygodniach terapii w grupie leczonej UPA zaobserwowano obniżenie się wartości BASFI o 2,29 pkt, z kolei w grupie stosującej PLC zaobserwowano obniżenie się wartości BASFI o 1,30 pkt. Średnia zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych wg ASDAS po 64 tygodniach terapii UPA wynosiła od -3,5 do -3,8 pkt (zależnie od metody analizy danych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS*
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019, EMA 2020)</i>	14 tyg.	Ogółem	-2,29 (2,08**)	86	-1,30 (2,08**)	86	-0,99 (-1,61; -0,37)*	TAK p=0,0013***
<i>SELECT-AXIS I (Deodhar 2020a)</i>	64 tyg.	Ogółem (dane obserwowane)	-3,8 (b/d)	79	n/d	n/d	n/d	n/d
		Ogółem (dane NRI/MMRM)	-3,5 (b/d)	93 [#]	n/d	n/d	n/d	n/d

*wartość podana w dokumencie *EMA 2020* wynosi -1,00 (-1,60; -0,39)

**wartość SD obliczona samodzielnie na podstawie podanego przez autorów publikacji 95% przedziału ufności

***wartość podana przez autorów publikacji *van der Heijde 2019*

[#]autorzy wskazali, że liczba N dla analizy NRI w grupie UPA wynosiła 93 chorych, w przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie i chorych utraconych z badania zakładano brak odpowiedzi

6.5. Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych

W ramach badania *SELECT-AXIS I* oceniano zmianę wyniku w skali BASMI służącą do oceny ruchomości kręgosłupa. Na podstawie analizy wykazano **istotną statystycznie** różnicę między grupami w odniesieniu do zmiany wyniku w skali BASMI względem wartości początkowych, jednak wg autorów badania nie spełniono kryteriów istotności statystycznej w ramach analizy z wykorzystaniem procedury Hochberga. Po 14 tygodniach terapii w grupie leczonej UPA zaobserwowano obniżenie się wartości BASMI o 0,37 pkt, z kolei w grupie stosującej PLC zaobserwowano obniżenie się wartości BASMI o 0,14 pkt.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych

Badanie	OBS	UPA±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych							
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019, van der</i>	14 tyg.	-0,37 (0,75**)	89	-0,14 (0,72**)	89	-0,23 (-0,45; -0,01)***	NIE [^] p=0,0296*

Badanie	OBS	UPA±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Heijde 2019a, EMA 2020</i>							

*wartość podana przez autorów badania

**wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanego w dokumencie *EMA 2020*

***wartość podana w dokumencie *EMA 2020* wynosi -0,22 (-0,43; -0,02)

^wg danych podanych w publikacji nie spełniono kryteriów istotności statystycznej w ramach analizy kontrolowanej liczebnością z wykorzystaniem procedury Hochberga

6.6. Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych

Ocena zmiany średnich wartości wskaźników ostrej fazy w badaniu *SELECT-AXIS I* wykazała, że w grupie badanej zmiana wskaźnika hs-CRP uległa **istotnie statystycznie** większej redukcji względem grupy kontrolnej. W 14. tygodniu badania w grupie stosującej UPA odnotowano redukcję hs-CRP o 8,20 mg/l, podczas gdy w grupie kontrolnej nastąpił wzrost o 0,18 mg/l (p-wartość dla UPA vs PLC wynosiła <0,0001).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana stężenia hs-CRP [mg/l]								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	-8,20 (b/d)	93	0,18 (b/d)	94	-8,38 (b/d)**	TAK p<0,0001

*poziom istotności statystycznej podany przez autorów badania

**różnica średnich obliczona samodzielnie

6.7. Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI względem wartości początkowych

W badaniu *SELECT-AXIS I* oceniano zmianę produktywności chorych i stopnia pogorszenia aktywności wg kwestionariusza WPAI. W grupie otrzymującej UPA zaobserwowano zmniejszenie pogorszenia w codziennej aktywności chorych o 18,11 pkt, a w grupie stosującej PLC o 12,60 pkt. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS*
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI względem wartości początkowych [^]								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019, van der Heijde 2019a, EMA 2020)</i>	14 tyg.	Ogółem	-18,11 (25,03 ^{**})	55	-12,60 (23,94 ^{**})	53	-5,51 (-14,75; 3,73) ^{***}	NIE p=0,19

*wartość podana przez autorów publikacji

**wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanego w dokumencie *EMA 2020*

***wartość podana w dokumencie *EMA 2020* wynosi -5,52 (-13,82; 2,78)

[^]wynik przedstawiono dla chorych obecnie zatrudnionych

6.8. Wynik wg kwestionariusza ASQoL

6.8.1. Częstość poprawy wyniku wg kwestionariusza ASQoL

W badaniu *SELECT-AXIS I* oceniano również jakość życia w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL). Po 14 tygodniach terapii, istotnie statystycznie częściej poprawa wyniku wg kwestionariusza ASQoL o ≥ 3 pkt względem wartości początkowej występowała w grupie stosującej UPA w porównaniu z grupą chorych otrzymujących PLC (ok. 61% vs 43%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Częstość poprawy wyniku ASQoL

Badanie (publikacja)	OBS	UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa ASQoL o ≥ 3 pkt względem wartości początkowej (MCID) ^{**}									
<i>SELECT-AXIS I (Kiltz 2020)</i>	14 tyg.	51 (61,4)	83	37 (43,0)	86	2,11 (1,14; 3,90)	0,18 (0,04; 0,33)	6 (4; 25)	TAK p<0,05*

*poziom istotności podany przez autorów publikacji

** N obejmuje chorych z wynikiem ASQoL ≥ 3 na początku badania

6.8.2. Zmiana wyniku ASQoL

Analiza zmian wyniku ASQoL po 14 tygodniach terapii nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w poprawie wyniku względem wartości początkowych pomiędzy grupami. U chorych leczonych UPA odnotowano zmniejszenie wartości o 4,20 pkt, a u chorych otrzymujących PLC o 2,67 pkt.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 33.
Zmiana wyniku kwestionariusza ASQoL względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS*
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana wyniku ASQoL względem wartości początkowych								
SELECT- AXIS I (van der Heijde 2019a, EMA 2020)	14 tyg.	Ogółem	-4,20 (4,38**)	88	-2,67 (4,38**)	88	-1,53 (-2,82; -0,24)***	NIE [^] p=0,0156

*dane podane przez autorów

**wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanego w dokumencie EMA 2020

***wartość podana w dokumencie EMA 2020 wynosi -1,54 (-2,78; -0,30)

[^]wg danych podanych w publikacji nie spełniono kryteriów istotności statystycznej w ramach analizy kontrolowanej liczebnością z wykorzystaniem procedury Hochberga

6.9. Zmiana wyniku SPARCC MRI względem wartości początkowych

Wyniki analizy wykazały **istotne statystycznie** różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie punktu końcowego dotyczącego końcowej oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC MRI. W populacji objętej analizą (FAS) w 14. tygodniu terapii odnotowano redukcję zapalenia stawów biodrowo-krzyżowych oraz stawów kręgosłupa w grupie chorych leczonych UPA wynoszącą odpowiednio 3,91 pkt i 6,93 pkt, natomiast w grupie chorych otrzymujących PLC 0,22 pkt zarówno w przypadku stawów biodrowo-krzyżowych jak i stawów kręgosłupa.

W publikacji *van der Heijde 2019* przeprowadzono ponadto dodatkową analizę, obejmującą wszystkie dane MRI zebrane podczas wizyt nominalnych na początku badania oraz w 14 tygodniu. W 14. tygodniu terapii odnotowano redukcję zapalenia stawów biodrowo-krzyżowych

oraz stawów kręgosłupa w grupie chorych leczonych UPA wynoszącą odpowiednio 3,5 pkt i 6,9 pkt, natomiast w grupie chorych otrzymujących PLC odpowiednio 0,9 pkt i 0,7 pkt.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Zmiana wyniku SPARCC MRI względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS*
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana oceny stawów biodrowo-krzyżowych w skali SPARCC MRI względem wartości początkowych								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem**	-3,91 (4,80 [^])	68	-0,22 (0,84 [^])	59	-3,69 (-4,85; -2,53)	TAK p<0,0001
		Ogółem***	-3,5 (b/d)	89	-0,9 (b/d)	87	-2,6 (b/d) ^{^^}	TAK p=0,0008
Zmiana oceny stawów kręgosłupa w skali SPARCC MRI względem wartości początkowych								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019, EMA 2020)</i>	14 tyg.	Ogółem**	-6,93 (6,94 [^])	68	-0,22 (7,07 [^])	60	-6,71 (-9,14; -4,28) ^{^^^}	TAK p<0,0001
		Ogółem***	-6,9 (b/d)	89	-0,7 (b/d)	88	-6,2 (b/d) ^{^^}	TAK p<0,0001

*dane podane przez autorów

***full analysis set*, badaną populację określono z góry w planie analizy statystycznej (wartość wyjściowa obejmowała dane MRI ≤3 dni po pierwszej dawce badanego leku, a tydzień 14 obejmował dane MRI do pierwszej dawki badanego leku z okresu 2)

***dodatkowa analiza, obejmująca wszystkie dane MRI zebrane podczas wizyt nominalnych na początku badania oraz w 14 tygodniu

[^]wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanego przez autorów publikacji

^{^^}różnicę średnich obliczono samodzielnie

^{^^^}wartość podana w dokumencie *EMA 2020* wynosi -6,71 (-9,01; -4,41)

6.10. Zmiana wyniku MASES dla przyczepów ścięgniastych

Dla badania *SELECT-AXIS I* dostępne dane dotyczące zmiany wyniku w skali MASES, służącego do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych, nie wskazują na istotną różnicę pomiędzy UPA a placebo w 14. tygodniu obserwacji (nie spełniono kryteriów istotności statystycznej w ramach analizy kontrolowanej liczebnością z wykorzystaniem procedury Hochberga). Redukcja wyniku w skali MASES wyniosła w grupie chorych otrzymujących UPA i PLC odpowiednio 2,25 i 1,41.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Zmiana wyniku MASES dla przyczepów ścięgniętych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana w ocenie zapalenia przyczepów ścięgniętych wg skali MASES ^{^^}								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019, EMA 2020)</i>	14 tyg.	Ogółem	-2,25 (2,20 ^{**})	50	-1,41 (2,22 ^{**})	51	-0,84 (-1,70; 0,02) ^{***}	NIE [^] p=0,0488*

*poziom istotności statystycznej podany przez autorów badania

**wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanego w dokumencie *EMA 2020*

***wartość podana w dokumencie *EMA 2020* wynosi -0,84 (-1,68; -0,00)

[^]wg danych podanych w publikacji nie spełniono kryteriów istotności statystycznej w ramach analizy kontrolowanej liczebnością z wykorzystaniem procedury Hochberga

^{^^}wynik przedstawiono dla chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych w chwili rozpoczęcia badania

6.11. Ocena aktywności choroby chorego

W przypadku globalnej oceny nasilenia aktywności choroby przez chorego po 14 tygodniach terapii odnotowano zmniejszenie o niemal 3 pkt w grupie stosującej UPA, natomiast zmiana w grupie przyjmującej PLC była istotnie statystycznie niższa – stwierdzono zmniejszenie wartości o ok. 1,3 pkt. Według p-wartości wskazanej przez autorów badania różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Zmiana w ocenie aktywności choroby chorego względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		MD ^{**} (95% CI)	IS
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana w ocenie aktywności choroby chorego względem wartości początkowych								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	-2,96 (b/d)	93	-1,31 (b/d)	94	-1,65 (b/d)	TAK p<0,0001*

*poziom istotności statystycznej podany przez autorów badania

**różnica średnich na podstawie obliczeń własnych

6.12. Ocena nasilenia bólu pleców

Nasilenie bólu pleców w badaniu *SELECT-AXIS I* chorzy przedstawili oznaczając odpowiedź na pytanie: Jaka jest intensywność bólu pleców, którego doświadczył/a Pan/Pani w ciągu ostatniego tygodnia? (na 10-stopniowej skali). Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję bólu w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Po 14 tygodniach terapii odnotowano obniżenie wartości o 3,21 pkt w grupie UPA, z kolei w grupie stosującej PLC stwierdzono zmianę o 1,68 pkt.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Zmiana w ocenie nasilenia bólu pleców względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana w ocenie nasilenia bólu pleców względem wartości początkowej**								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	-3,21 (b/d)	93	-1,68 (b/d)	94	-1,53 (b/d) [^]	TAK p<0,0001*

*poziom istotności statystycznej podany przez autorów badania

**ocenę bólu pleców chorzy przedstawili oznaczając odpowiedź na pytanie: Jaka jest intensywność bólu pleców, którego doświadczył/a Pan/Pani w ciągu ostatniego tygodnia? na 10-stopniowej skali (gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, a 10 bardzo silny ból)

[^]różnica średnich na podstawie obliczeń własnych

7. Ocena bezpieczeństwa UPA±BSC względem PLC±BSC na podstawie badania *SELECT-AXIS I*

Analizę bezpieczeństwa UPA względem PLC¹⁰² przeprowadzono u chorych na ZZSK na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *SELECT-AXIS I* (publikacja *van der Heijde 2019, ab.konf. Deodhar 2020a, dokument EMA 2020*). W obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające tj. ksLMPCh (np. np.

¹⁰² W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla UPA±BSC vs PLC±BSC

sulfasalazyna, leflunomid, metotreksat, hydroksychlorochina), glukokortykoidy, leki przeciwbólowe oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Analizowano dane dla fazy randomizowanej, podwójnie zaślepionej (14 tygodni) oraz dostępne dla chorych kontynuujących leczenie UPA w ramach fazy otwartej (do 64 tygodni).

W przedłużeniu badania łącznie wzięło udział 178 chorych, w tym 89 chorych z grupy UPA, którzy kontynuowali przydzieloną na początku badania terapię oraz 89 chorych, którzy przeszli na terapię UPA po zakończeniu 14-tygodniowego leczenia PLC. W ramach niniejszej analizy przedstawiono dane długookresowe wyłącznie dla grupy chorych, którzy w ramach przedłużenia badania kontynuowali terapię UPA. Nie przedstawiono natomiast danych dla grupy, która po 14 tygodniu rozpoczęła terapię UPA oraz danych przedstawionych łącznie dla obu grup (UPA→UPA oraz PLC→UPA).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- wyniki badań laboratoryjnych

Dane dotyczące bezpieczeństwa podsumowano przy użyciu populacji uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa, zdefiniowanej jako wszyscy chorzy zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1. Zgony

W pierwszej fazie badania *SELECT-AXIS I* trwającej 14 tygodni nie odnotowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej. Ponadto w drugiej fazie badania po 64 tygodniach stosowania UPA również nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 38.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgon								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>SELECT-AXIS I (EMA 2020)*</i>	64 tyg.	0 (0,0)	79	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

*dane wyłącznie dla grupy chorych, kontynuujących leczenie UPA

7.2. Działania niepożądane

Po 14 tygodniach terapii działania niepożądane (zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia z uzasadnioną możliwością powiązania z badanym lekiem) zaistniałe podczas leczenia zostały odnotowane u 29,0% chorych stosujących upadacytynib oraz 18,1% chorych otrzymujących placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic między grupami w częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. W grupie chorych leczonych UPA raportowane działania niepożądane obejmowały: zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK), zwiększone stężenie transaminazy alaninowej (AIAT), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, hipercholesterolemię i ból głowy.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 39.
Częstość występowania działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane ogółem									
<i>SELECT-AXIS I (EMA 2020)</i>	14 tyg.	Działania niepożądane ogółem*	27 (29,0)	93	17 (18,1)	94	1,85 (0,93; 3,69)	0,11 (-0,01; 0,23)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>SELECT-AXIS I (EMA 2020)</i>	14 tyg.	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	2 (2,2)	93	0 (0,0)	94	7,55 (0,47; 121,63)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
<i>SELECT-AXIS I (EMA 2020)</i>	14 tyg.	Hipercholesterolemia	2 (2,2)	93	0 (0,0)	94	7,55 (0,47; 121,63)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>SELECT- AXIS I (EMA 2020)</i>	14 tyg.	Ból głowy	2 (2,2)	93	1 (1,1)	94	2,04 (0,18; 22,94)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>SELECT- AXIS I (EMA 2020)</i>	14 tyg.	Nudności	0 (0,0)	93	4 (4,3)	94	0,13 (0,02; 0,96)	-0,04 (-0,09; 0,003)	NIE
		Biegunka	0 (0,0)	93	2 (2,1)	94	0,14 (0,01; 2,18)	-0,02 (-0,06; 0,01)	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
<i>SELECT- AXIS I (EMA 2020)</i>	14 tyg.	Krwimocz	0 (0,0)	93	2 (2,1)	94	0,14 (0,01; 2,18)	-0,02 (-0,06; 0,01)	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych									
<i>SELECT- AXIS I (EMA 2020)</i>	14 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	4 (4,3)	93	1 (1,1)	94	4,18 (0,46; 38,12)	0,03 (-0,01; 0,08)	NIE
		Zwiększone stężenie AIAT	2 (2,2)	93	0 (0,0)	94	7,55 (0,47; 121,63)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE

*zdarzenia niepożądane, co do których w ocenie badacza istnieje uzasadniona możliwość bycia związanym z badanym lekiem

7.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W ramach analizy oceniano częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ogółem stwierdzono po jednym ciężkim zdarzeniu niepożądanym w każdym z ramion badania. U jednego chorego leczonego PLC stwierdzono zaburzenie sercowo-naczyniowe, które zgłoszono jako łagodne zaburzenia krążenia. Natomiast w grupie otrzymującej UPA u jednego chorego rozpoznano chorobę zwyrodnieniową stawów kręgosłupa, którą zgłoszono jako umiarkowane nasilenie spondylozy szyjnej (w stopniu 4/5). Nie stwierdzono żadnego ciężkiego zakażenia w trakcie 14-tygodniowego okresu obserwacji. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu *SELECT-AXIS I* nie różniła się istotnie statystycznie między grupami. W grupie chorych kontynuujących stosowanie UPA przez 64 tygodnie również nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zakażenia.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	1 (1,1)**	93	1 (1,1)*	94	1,01 (0,06; 16,40)	0,0001 (-0,03; 0,03)	NIE	
			0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
<i>SELECT-AXIS I (Deodhar 2020a)</i>	64 tyg.	Ciężkie zakażenia ogółem***	0 (0,0)	79	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	

*zaburzenie sercowo-naczyniowe, które zgłoszono jako łagodne zaburzenia krążenia w postaci rozregulowania krążenia u chorego z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie rodzinnym. Chory był hospitalizowany z powodu kołatania serca, złego samopoczucia i podwyższonej aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi. W trakcie hospitalizacji nie uzyskano żadnych istotnych zmian (w tym normalnych wartości fosfokinazy), a chory został wypisany w dobrym stanie

**choroba zwyrodnieniowa stawów kręgosłupa, którą zgłoszono jako umiarkowane nasilenie spondylozy szyjnej 4/5; pogorszenie spondylozy szyjnej u chorej ze spondylozą kręgosłupa szyjnego w wywiadzie, która skarżyła się na problemy z połykaniem. Badanie TK wykazało znaczną liczbę spondylofitów w odcinku szyjnym kręgosłupa oraz przesunięcie tchawicy i przełyku, które wymagało interwencji chirurgicznej

***zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI)

7.4. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

Częstość utraty chorych z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych była niewielka i wyniosła w 14. tygodniu 2,2% i 3,2% chorych odpowiednio w grupie UPA i PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Po 14 tygodniach terapii zdarzenia niepożądane powstałe podczas leczenia zostały odnotowane u 62,4% chorych stosujących upadacytynib oraz 55,3% chorych otrzymujących placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Najwięcej zdarzeń niepożądanych po 14 tygodniach terapii, raportowano w kategoriach zakażenia i zarażenia pasożytnicze: 19 (20,4%) chorych w grupie UPA oraz 26 (27,7%) chorych w grupie PLC. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia u chorych najczęściej raportowano: zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej (8,6% w grupie UPA vs 2,1% w grupie PLC), biegunkę (5,4% w grupie UPA vs 5,3% w grupie PLC), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (5,4% w grupie UPA vs 4,3% w grupie PLC), ból głowy (5,4% w grupie UPA vs 2,1% w grupie PLC), zaburzenia wątroby (5,4% w grupie UPA vs 2,1% w grupie PLC), nudności (1,1% w grupie UPA vs 5,3%

w grupie PLC) i nieżyt nosa (żadnego w grupie UPA vs 4,3% w grupie PLC). Różnica w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupą interwencji badanej a grupą komparatora nie była istotna statystycznie w większości przypadków. Jedynie zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych UPA niż chorych otrzymujących PLC.

W grupie chorych kontynuujących stosowanie UPA przez 64 tygodnie nie odnotowano żadnego przypadku aktywnej gruźlicy, MACE, VTE, perforacji przewodu pokarmowego, zaburzeń w funkcjonowaniu nerek, rhabdomyolizy czy zmniejszenia stężenia hemoglobiny o ≥ 3 stopniu nasilenia.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 41.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem										
<i>SELECT-AXIS I</i> (van der Heijde 2019)	14 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	58 (62,4)	93	52 (55,3)	94	1,34 (0,75; 2,40)	0,07 (-0,07; 0,21)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	2 (2,2)**	93	3 (3,2)*	94	0,67 (0,11; 4,08)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
<i>SELECT-AXIS I</i> (EMA 2020)		Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	93	2 (2,1)	94	0,14 (0,01; 2,18)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>SELECT-AXIS I</i> (van der Heijde 2019)	14 tyg.	Zakażenia ogółem	19 (20,4)	93	26 (27,7)	94	0,67 (0,34; 1,32)	-0,07 (-0,19; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	5 (5,4)	93	4 (4,3)	94	1,28 (0,33; 4,92)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
		Zapalenie migdałków	2 (2,2)	93	0 (0,0)	94	7,55 (0,47; 121,63)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<i>SELECT-AXIS I</i> (EMA 2020)		Grypa	2 (2,2)	93	0 (0,0)	94	7,55 (0,47; 121,63)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie migdałków	2 (2,2)	93	0 (0,0)	94	7,55 (0,47; 121,63)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<i>SELECT-AXIS I</i> (van der Heijde 2019)		Zakażenie oportunistyczne	1 (1,1)***	93	0 (0,0)	94	7,47 (0,15; 376,43)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
<i>SELECT-AXIS I</i> (EMA 2020)		Zapalenie błony śluzowej nosa	1 (1,1)	93	4 (4,3)	94	0,24 (0,03; 2,23)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (1,1)	93	3 (3,2)	94	0,33 (0,03; 3,23)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>SELECT-AXIS I</i> (van der Heijde 2019)			0 (0,0)	93	3 (3,2)	94	0,13 (0,01; 1,30)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
		Nieżyt nosa	0 (0,0)	93	4 (4,3)	94	0,13 (0,02; 0,96)	-0,04 (-0,09; 0,003)	n/d	NIE
		Zapalenie gardła	0 (0,0)	93	2 (2,1)	94	0,14 (0,01; 2,18)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	93	2 (2,1)	94	0,14 (0,01; 2,18)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusowe	0 (0,0)	93	2 (2,1)	94	0,14 (0,01; 2,18)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Aktywna gruźlica&	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>SELECT-AXIS I</i> (Deodhar 2020a)	64 tyg.	Aktywna gruźlica	0 (0,0)	79	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>SELECT-AXIS I</i> (van der Heijde 2019)	14 tyg.	Nowotwory złośliwe ogółem^	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>SELECT-AXIS I</i> (EMA 2020)		Rak skóry inny niż czerniak&	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Chłoniak&	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
	14 tyg.	Niedokrwistość	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>SELECT-AXIS I</i> (van der Heijde 2019)		Neutropenia [§]	1 (1,1)	93	0 (0,0)	94	7,47 (0,15; 376,43)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Limfopenia	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>SELECT-AXIS I</i> (EMA 2020)	14 tyg.	Hipercholesterolemia	2 (2,2)	93	0 (0,0)	94	7,55 (0,47; 121,63)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>SELECT-AXIS I</i> (van der Heijde 2019)	14 tyg.	Ból głowy	5 (5,4)	93	2 (2,1)	94	2,61 (0,49; 13,82)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>SELECT-AXIS I</i> (EMA 2020)	14 tyg.	Gradówka	2 (2,2)	93	0 (0,0)	94	7,55 (0,47; 121,63)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie błony naczyniowej oka ^{##}	0 (0,0)	93	3 (3,2)	94	0,13 (0,01; 1,30)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ucha i błędnika										
<i>SELECT-AXIS I</i> (EMA 2020)	14 tyg.	Szum w uszach	2 (2,2)	93	0 (0,0)	94	7,55 (0,47; 121,63)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
<i>SELECT-AXIS I</i> (van der Heijde 2019)	14 tyg.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe ^{^^}	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>SELECT-AXIS I</i> (EMA 2020)		Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) ^{&}	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>SELECT-AXIS I (Deodhar 2020a)</i>	64 tyg.	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	0 (0,0)	79	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia naczyniowe										
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE) ^{^^&}	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>SELECT-AXIS I (Deodhar 2020a)</i>	64 tyg.	Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	0 (0,0)	79	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Biegunka	5 (5,4)	93	5 (5,3)	94	1,01 (0,28; 3,62)	0,0006 (-0,06; 0,07)	n/d	NIE
<i>SELECT-AXIS I (EMA 2020)</i>		Dyspepsja	3 (3,2)	93	1 (1,1)	94	3,10 (0,32; 30,36)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
<i>SELECT-AXIS I (EMA 2020)</i>		Ból nadbrzusza	2 (2,2)	93	2 (2,1)	94	1,01 (0,14; 7,33)	0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>		Nudności	1 (1,1)	93	5 (5,3)	94	0,19 (0,02; 1,69)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE
<i>SELECT-AXIS I (EMA 2020)</i>		Dyskomfort w jamie brzusznej	1 (1,1)	93	2 (2,1)	94	0,50 (0,04; 5,61)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>SELECT-AXIS I (EMA 2020)</i>		Wymioty	1 (1,1)	93	2 (2,1)	94	0,50 (0,04; 5,61)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>		Perforacja przewodu pokarmowego ^{&}	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
SELECT-AXIS I (EMA 2020)		Zapalna choroba jelit (IBD)	0 (0,0)	93	1 (1,1)###	94	0,14 (-0,04; 6,89)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	64 tyg.		0 (0,0)	79	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
SELECT-AXIS I (Deodhar 2020a)	64 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego	0 (0,0)	79	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)	14 tyg.	Zaburzenia wątroby^^	5 (5,4)	93	2 (2,1)	94	2,61 (0,49; 13,82)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
SELECT-AXIS I (EMA 2020)	14 tyg.	Atopowe zapalenie skóry	1 (1,1)	93	2 (2,1)	94	0,50 (0,04; 5,61)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
SELECT-AXIS I (EMA 2020)	14 tyg.	Ból stawów	2 (2,2)	93	0 (0,0)	94	7,55 (0,47; 121,63)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		Ból pleców	1 (1,1)	93	4 (4,3)	94	0,24 (0,03; 2,23)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
	64 tyg.	Rabdomioliza	0 (0,0)	79	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)	14 tyg.	Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek&	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
SELECT-AXIS I (Deodhar 2020a)	64 tyg.	Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek	0 (0,0)	79	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
SELECT-AXIS I (EMA 2020)	14 tyg.	Astenia	2 (2,2)	93	0 (0,0)	94	7,55 (0,47; 121,63)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		Podwyższenie temperatury	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)		Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej#	8 (8,6)	93	2 (2,1)	94	4,33 (0,89; 20,96)	0,06 (0,0007; 0,13)	17 (8; 1429)	TAK
SELECT-AXIS I (EMA 2020)	14 tyg.	Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (AlAT)	4 (4,3)	93	2 (2,1)	94	2,07 (0,37; 11,57)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	2 (2,2)	93	1 (1,1)	94	2,04 (0,18; 22,94)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej o 3. stopniu nasilenia ^{\$\$}	1 (1,1)	93	1 (1,1)	93	1,01 (0,06; 16,40)	0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zwiększenie poziomu kreatyniny o ≥3. stopniu nasilenia	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zmniejszenie liczby płytek krwi o ≥3. stopniu nasilenia	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		64 tyg.			0 (0,0)	79	n/d	n/d	n/d	n/d
	14 tyg.	Zmniejszenie liczby limfocytów o ≥3. stopniu nasilenia	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	64 tyg.			0 (0,0)	79	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	14 tyg.	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥3. stopniu nasilenia	0 (0,0)	93	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	64 tyg.		0 (0,0)	79	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
SELECT-AXIS I (EMA 2020)	14 tyg.	Uraz kończyn	2 (2,2)	93	0 (0,0)	94	7,55 (0,47; 121,63)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE

*niestrawność (n=1), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (n=1) i niestabilność szczytowo-obrotowa (n=1)

**zapalenie ucha środkowego (n=1) i bóle mięśni (n=1)

***kandydoza przełyku u chorego na refluksovą chorobę przełyku. Chory kontynuował leczenie badanym lekiem po leczeniu flukonazolem

^w tym rak skóry inny niż czerniak, nowotwór złośliwy inny niż rak skóry inny niż czerniak i chłoniak

^^wszystkie siedem zaburzeń wątroby było spowodowanych bezobjawowym wzrostem aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej, (podwyższenie poniżej 2,0 x górna granica normy (GGN) u 6 chorych i poniżej 3,0 x GGN u 1 chorego), przy czym żadna nie doprowadziła do przedwczesnego przerwania stosowania badanego leku; 1 chory z grupy UPA stosował MTX i dawkę MTX obniżono po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego

^^^orzeczone

#wszystkie bezobjawowe (podwyższenie poniżej 4,0 x GGN) z wyjątkiem jednego chorego otrzymującego PLC, u którego odnotowano wzrost do 4,3 x GGN i ból mięśni. Większość zdarzeń ustąpiła bez przerwania podawania leku badanego (6 w UPA i 2 w grupie PLC); 4 zdarzenia w grupie badanej i 1 zdarzenie w grupie kontrolnej uznano za prawdopodobnie związane z badanym lekiem

##zapalenie tęczówki i oka; u 3 chorych otrzymujących PLC stwierdzono zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie

###chory otrzymujący PLC, bez historii zapalnej choroby jelit

§zdarzenie o łagodnym stopniu nasilenia które wystąpiło u chorego z neutropenią o 2. stopniu nasilenia w chwili rozpoczęcia badania \$\$wartość >5-10 x GGN

&zdarzenia niepożądane o szczególnego zainteresowania (AESI)

7.5. Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniu nie odnotowano różnic między grupami w odniesieniu do średniego stężenia hemoglobiny po 14 tygodniach leczenia. Średnie stężenie kinazy kreatynowej i limfocytów było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej, natomiast średnie stężenie neutrofilów było niższe w grupie UPA niż w grupie PLC. Na podstawie dostępnych danych określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami było niemożliwe.

Wzrost względem wartości początkowej dla cholesterolu frakcji LDL¹⁰³ (0,318 mmol/l) i frakcji HDL¹⁰⁴ (0,263 mmol/l) był obserwowany w grupie UPA ale nie w grupie kontrolnej (odpowiednio (-0,083 i 0,010 mmol/l)). Jednakże nie obserwowano zmian wskaźnika cholesterolu LDL/HDL w żadnej grupie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 42.
Wyniki badań laboratoryjnych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Stężenie hemoglobiny [g/l]								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	137,3 (b/d)	93	139,3 (b/d)	94	-2,0 (b/d)	NIE**
Stężenie kinazy kreatynowej (CPK) [U/l]								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	204,5 (b/d)	93	128,3 (b/d)	94	76,2 (b/d)	b/d
Liczba limfocytów [komórki×10⁹/l]								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	1,99 (b/d)	93	1,92 (b/d)	94	0,07 (b/d)	b/d
Liczba neutrofilów [komórki×10⁹/l]								
<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	Ogółem	3,97 (b/d)	93	4,67 (b/d)	94	-0,7 (b/d)	b/d

¹⁰³ Cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL)

¹⁰⁴ Cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Heijde 2019)								

*różnica średnich obliczona samodzielnie

**według danych przedstawionych przez autorów

W badaniu *SELECT-AXIS I* przeprowadzono również ocenę średnich zmian wartości laboratoryjnych po 14 tygodniach terapii. Odnotowano liczbowo większy średni wzrost stężenia CPK (58,5 w grupie UPA vs -57,8 w grupie PLC) oraz liczby limfocytów ($0,139 \times 10^9/l$ w grupie UPA vs $0,015 \times 10^9/l$ w grupie PLC) i neutrofilii ($-0,595 \times 10^9/l$ w grupie UPA vs $-0,052 \times 10^9/l$ w grupie PLC) w grupie chorych leczonych UPA względem chorych otrzymujących PLC. Na podstawie dostępnych danych określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami było niemożliwe.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 43.
Zmiana wartości wyników badań laboratoryjnych względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana stężenia hemoglobiny [g/l]								
<i>SELECT-AXIS I (EMA 2020)</i>	14 tyg.	Ogółem	0,1 (b/d)	93	-0,2 (b/d)	94	0,3 (b/d)	b/d
Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej (CPK) [U/l]								
<i>SELECT-AXIS I (EMA 2020)</i>	14 tyg.	Ogółem	58,5 (b/d)	93	-57,8 (b/d)	94	116,3 (b/d)	b/d
Zwiększenie liczby limfocytów [komórki$\times 10^9/l$]								
<i>SELECT-AXIS I (EMA 2020)</i>	14 tyg.	Ogółem	0,139 (b/d)	93	0,015 (b/d)	94	0,124 (b/d)	b/d
Zmniejszenie liczby neutrofilii [komórki$\times 10^9/l$]								
<i>SELECT-AXIS I (EMA 2020)</i>	14 tyg.	Ogółem	-0,595 (b/d)	93	-0,052 (b/d)	94	-0,543 (b/d)	b/d
Wzrost liczby płytek krwi [komórki$\times 10^9/l$]								
<i>SELECT-AXIS I (EMA 2020)</i>	14 tyg.	Ogółem	8,4 (b/d)	93	1,0 (b/d)	94	7,4 (b/d)	b/d

*różnica średnich obliczona samodzielnie

8. Zestawienie profili bezpieczeństwa UPA i komparatorów

8.1. Zestawienie na podstawie ChPL

Porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (sekukinumab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab) przeprowadzone na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych, wskazuje, że wśród chorych stosujących UPA, odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w ChPL wśród chorych stosujących UPA (w porównaniu do komparatorów) nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych w następujących kategoriach:

- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy);
- zaburzenia układu immunologicznego;
- zaburzenia endokrynologiczne;
- zaburzenia psychiczne;
- zaburzenia układu nerwowego;
- zaburzenia oka;
- zaburzenia ucha i błędnika;
- zaburzenia serca;
- zaburzenia naczyniowe;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej;
- zaburzenia nerek i dróg moczowych;
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi;
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

W przypadku zakażeń i zarażeń pasożytniczych, podczas stosowania UPA bardzo często odnotowano występowanie jedynie zakażeń górnych dróg oddechowych. Natomiast wśród chorych przyjmujących pozostałe leki raportowano (oprócz zakażeń górnych dróg oddechowych) bardzo często występujące zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje

skórne, zakażenia dolnych dróg oddechowych czy zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem *herpes*).

Z kategorii zaburzeń krwi w przypadku stosowania UPA jedynym raportowanym działaniem niepożądanym była neutropenia (odnotowana jako występująca często), natomiast w przypadku pozostałych leków były to dodatkowo leukopenia, niedokrwistość, leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi, zaburzenia przebiegające z eozynofilią lub uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.

Wśród chorych stosujących pozostałe, zawarte w porównaniu leki, z kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania raportowano działania niepożądane takie jak: zwiększenie stężenia lipidów, hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie, zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała, podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie tłuszczów czy hemosyderoza, podczas gdy wśród chorych stosujących UPA raportowano jedynie hipercholesterolemię (często) oraz hipertriglicydemię (niezbyt często).

W przypadku zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, u chorych przyjmujących inne leki biologiczne odnotowywano m.in. zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, astmę, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wodnisty wyciek z nosa, śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy, zwłóknienie płuc. Chorych przyjmujących UPA dotyczył jedynie kaszel (często).

U chorych przyjmujących inne rozpatrywane w zestawieniu leki wśród zaburzeń żołądka i jelit występowały m.in. bóle brzucha, nudności i wymioty, krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, biegunka, zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy, nieswoiste zapalenia jelit, perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka. U chorych przyjmujących UPA również odnotowano występowanie jedynie nudności (często).

Wśród zaburzeń skóry i tkanki podskórnej u chorych stosujących UPA raportowano jedynie trądzik (często). Tymczasem u chorych stosujących komparatory zgłaszano występowanie m.in. wysypki, pogorszenia się lub wystąpienia łuszczycy, świąd, zapalenie skóry, łysienie, poty nocne, obrzęk naczynioruchowy, skórne zmiany pęcherzowe, łojotok, trądzik różowaty, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia.

Wśród zaburzeń ogólnych u chorych stosujących UPA raportowano gorączkę (często), zaś w przypadku komparatorów zgłaszano odczyn w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, dreszcze, obrzęk, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagle zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca czy przetoki.

W przypadku nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych w przypadku pozostałych rozpatrywanych leków biologicznych zgłaszano zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia, dodatni test w kierunku autoprzeciwciał, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi lub zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi. U chorych stosujących UPA występowała zwiększona aktywność CPK we krwi, zwiększona aktywność AIAT, zwiększona aktywność AspAT czy zwiększenie masy ciała.

Przeciwwskazaniami do stosowania UPA według *ChPL Rinvoq™* jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynna gruźlica lub czynne ciężkie zakażenia, ciężkie zaburzenia czynności wątroby czy ciąża. Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności wymienionych w tym dokumencie podkreślono, że stosowanie UPA może zwiększać ryzyko wystąpienia zapalenia płuc i zapalenia tkanki łącznej. Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem chorych należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy gdyż UPA nie należy podawać chorym z czynną gruźlicą. Dodatkowo wskazano, że podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem *Herpes*. Ponieważ leki immunosupresyjne, takie jak UPA, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych w tym chłoniaków. U chorych leczonych upadacytynibem zgłaszano raki skóry niebędące czerniakami. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry. Z uwagi na zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych upadacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej. Wskazano także iż leczenie upadacytynibem wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych i zwiększeniem parametrów lipidowych. Ponieważ zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u chorych otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacytynib u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia np. zakrzepicy żył głębokich upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności.

W ChPL innych leków biologicznych jako przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii wskazano m.in.:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- czynną gruźlica lub inne ciężkie zakażenia (np. posocznica, cytomegalia, listerioza, ropnie, zakażenia oportunistyczne);
- umiarkowaną i ciężką niewydolność serca.

Dla innych leków, w rozdziale „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” odpowiednich ChPL wskazano m.in., że:

- stosowanie leków biologicznych powoduje zwiększone ryzyko wystąpienie zakażeń;
- obserwowano przypadki czynnej gruźlicy;
- u chorych otrzymujących inhibitor TNF, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV (wirus zapalenia wątroby typu B) występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B;
- w przypadku infilksymabu obserwowano przypadki żółtaczk i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby;
- stosowanie czynników hamujących aktywność TNF związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barré;
- u chorych przyjmujących leki blokujące aktywność TNF obserwowano przypadki niedokrwistości aplastycznej, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii;
- zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby zapalnej jelit podczas stosowania sekukinumabu;
- w badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych w tym chłoniaków u chorych otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u chorych grup kontrolnych;
- u chorych obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych.

Podsumowując, stosowanie UPA, według danych przedstawionych w odpowiednich ChPL, wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (w tym nowotworów, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń serca czy też zaburzeń nerek i dróg moczowych) niż w przypadku leków rozpatrywanych jako komparatory.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie częstości występowania działań niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem, adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem i sekukinumabem w ramach badań klinicznych oraz/ lub zgłoszonych po wprowadzeniu danego produktu leczniczego na rynek.

Tabela 44.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem, adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem i sekukinumabem w ramach badań klinicznych oraz/ lub zgłoszonych po wprowadzeniu danego produktu leczniczego na rynek

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Infliksymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych*	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)	-	Infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)	Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa)	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem <i>herpes</i>).	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Często	Zapalenie oskrzeli**, półpasiec, opryszczka***	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	Zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)	-	Zakażenia bakteryjne (takie jak zapalenie tkanki łącznej), zakażenie dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie płuc), zakażenia wirusowe (takie jak grypa i opryszczka), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe zakażenia grzybicze, ropień	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).	Opryszczka jamy ustnej, grzybica stóp

	Upadacynyb [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
		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					
Niezbyt często	Zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoz, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>), zakażenia	Posocznica (w tym niewydolność wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (włączając	Ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)	Posocznica, w tym wstrząs septyczny, odmiedniczkowe zapalenie nerek	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci).	Kandydoza jamy ustnej, zapalenie ucha zewnątrznego, zakażenia dolnych dróg oddechowych

	Upadacynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
		bakteryjne, zakażenia oka zapalenie uchyłków****	zakażenia oportunistyczne)				
Rzadko	-	-	-	Gruźlica, zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i>)	Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [histoplazmoza, kokcydioidomikoza, pneumocystoza], bakteryjne, atypowa mykobakterioza i pierwotniakowe), wznowa zapalenia wątroby typu B, bakteryjne zapalenie stawów, infekcyjne zapalenie kaletki maziowej	Zapalenie opon mózgowo- rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydioido- mykoza, kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	-
Częstość nieznana	-	-	-	Reaktywacja zakażenia wirusem	-	Zakażenie z przełamania po zaszczerpieniu (po	Kandydoza błon śluzowych i skóry(w tym

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
				zapalenia wątroby typu B, listerioza		narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab)#	kandydoza przełyku)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
Często	-	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy) nowotwór łagodny	-	-	-	-	-
Niezbyt często	-	Chłoniak [^] , nowotwór narządów litych (w tym rak piersi, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak [^]	Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięszkowych, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)	Nieczerniakowy rak skóry	Nowotwory (takie jak rak skóry, rak kolczysto- komórkowy skóry oraz znamię melanocytowe)	-	-
Rzadko	-	Białaczka****	Nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy	Czerniak, chłoniak, białaczka	Chłoniak, białaczka, czerniak, rak z komórek Merkla	Chłoniak, chłoniak nieziarniczny, choroba Hodgkina,	-

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
						białaczka, czerniak, rak szyjki macicy	
Częstość nieznana	-	Chłoniak T- komórkowy wątrobowośledzion owy****, rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry)****, mięsak Kaposiego	Rak z komórek Merkela^^, mięsak Kaposiego	Rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego	Wątrobowo- śledzionowy chłoniak T- komórkowy****, mięsak Kaposiego	Chłoniak T- komórkowy wątrobowo- śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Bardzo często	-	Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość	-	-	-	-	-
Często	Neutropenia	Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	Zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)	-	Leukopenia (w tym neutropenia), niedokrwistość	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.	-
Niezbyt często	-	Samoistna plamica małopłytkowa	Niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza	Trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Trombocytopenia, pancytopenia	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza	Neutropenia
Rzadko	-	Pancytopenia	Pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa	Pancytopenia	Niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza	Agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na	-

	Upadacynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
			morfologia krwinek białych			infixymab), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa.	
Bardzo rzadko	-	-	-	Niedokrwistość aplastyczna	-	-	-
Częstość nieznana	-	-	-	Histiocytoza z erytrofagocytozą (zespół aktywacji makrofagów)	-	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego							
Często	-	Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)	--	Reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał	Reakcje alergiczne (skurcz oskrzeli, nadwrażliwość, pokrzywka), obecność autoprzeciwciał	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego	
Niezbyt często	-	Sarkoidoza****, zapalenie naczyń	Zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał	Zapalenie naczyń, w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętno- chłonnych	-	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniępodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowicza	-

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
Rzadko	-	Anafilaksja****	Obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty), nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego^^^	Ciężkie reakcje alergiczne /anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza	Ciężkie ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń (uogólnione), sarkoidoza	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.	Reakcje anafilaktyczne
Bardzo rzadko	-	-	-	-	-	-	-
Częstość nieznaną	-	-	-	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne							
Niezbyt często	-	-	-	-	Zaburzenia tarczycy (takie jak niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i powiększenie tarczycy)	-	-
Rzadko	-	-	Zaburzenia tarczycy	-	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Bardzo często	-	Zwiększenie stężenia lipidów	-	-	-	-	-
Często	Hipercholesterolemia	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu	-	-	-	-	-

	Upadacynyb [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
		moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie					
Niezbyt często	Hipertriglicyde- mia	-	Zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała	-	Podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie tłuszczów	-	-
Rzadko	-	-	Hemosyderoza	-	-	-	-
Zaburzenia psychiczne							
Często	-	Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenna	-	-	Depresja, bezsenna	Depresja, bezsenna	-
Niezbyt często	-	-	Lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)	-	-	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość.	-
Rzadko	-	-	Próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej	-	-	Apatia	-
Zaburzenia układu nerwowego							
Bardzo często	-	Bóle głowy	-	Ból głowy	-	Ból głowy.	-

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
Często	-	Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	Bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia	-	Zawroty głowy, bóle głowy, parestezja	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja.	Ból głowy
Niezbyt często	-	Udar mózgu****, drżenia mięśniowe, neuropatia	Neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe	-	Zaburzenia równowagi	Napad padaczkowy, neuropatia.	-
Rzadko	-	Stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barré)****	Drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi	Przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji, jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillaina-Barré, przewlekła zapalna polineuropatia	Choroby demielinizacyjne (ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego), zaburzenia smaku	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa)	-

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
				demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna i wielogniskowa neuropatia ruchowa			
Częstość nieznana	-	-	Stwardnienie rozsiane ^{^^} , zespół Guillain-Barré ^{^^}	-	-	Incydenty naczyniowo- mózgowe występujące w ścisłym związku czasowym z infuzją	-
Zaburzenia oka							
Często	-	Pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka	-	-	-	Zapalenie spojówek	-
Niezbyt często	-	Podwójne widzenie	Zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia	Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki	Zaburzenia widzenia (takie jak niewyraźne widzenie i obniżona ostrość wzroku), zapalenie spojówek, alergia oczna (na przykład świąd i podrażnienie)	Zapalenie rogówki, obrzęk okołocodołowy, jęczmień	Zapalenie spojówek
Rzadko	-	-	-	-	-	Wewnętrzne zapalenie oka	-
Bardzo rzadko	-	-	-	-	-	-	-
Częstość nieznana	-	-	-	-	-	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub	-

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
						w ciągu 2 godzin po infuzji	
Zaburzenia ucha i błędnika							
Często	-	Zawroty głowy	-	-	-	-	-
Niezbyt często	-	Głuchota, szumy uszne	Szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego	-	-	-	-
Zaburzenia serca							
Często	-	Tachykardia	-	-	-	Tachykardia, kołatanie serca	-
Niezbyt często	-	Zawał mięśnia sercowego****, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	Kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca	Nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca	Arytmia, objawy choroby niedokrwiennej serca	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia	-
Rzadko	-	Zatrzymanie akcji serca	Zapalenie osierdzia, blok przedsionkowokomorowy	Nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca	Zastoinowa niewydolność serca (pojawienie się lub nasilenie)	Sinica, wysięk osierdziowy	-
Częstość nieznana	-	-	-	-	-	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego	-
Zaburzenia naczyniowe							

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
Często	-	Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak	Nadciśnienie tętnicze	-	Nadciśnienie	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy	-
Niezbyt często	-	Tętniak aorty, niedrożność naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył	Krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)	-	Zakrzepica (na przykład żył głębokich i aorty), zaczerwienienie skóry	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki	-
Rzadko	-	-	Udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje	-	Objaw Raynauda	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Bardzo często	-	-	-	-	-	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok	-
Często	Kaszel	Astma, duszność, kaszel	-	-	Astma i powiązane objawy (takie jak świszczący oddech	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie	Wodnisty wyciek z nosa

	Upadacynyb [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
					oraz nadmierna aktywność oskrzeli)	płuc), duszność, krwawienie z nosa	
Niezbyt często	-	Zator tętnicy płucnej****, śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>), wysięk opłucnowy****	Astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel	-	Śródmiąższowa choroba płuc	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy	-
Rzadko	-	Zwłóknienie płuc****	Śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc	Choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)	-	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc)	-
Zaburzenia żołądka i jelit							
Bardzo często	-	Bóle brzucha, nudności i wymioty	-	-	-	Bóle brzucha, nudności	-
Często	Nudności	Krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluktowa przełyku, zespół suchości	Nudności	-	Niestrawność, bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, nudności, choroby zapalne przewodu pokarmowego (takie jak zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo- przełykowy, zaparcie	Biegunka, nudności

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
Niezbyt często	-	Zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	Wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej	Nieswoiste zapalenie jelit	Zaparcia, refluks żołądkowo-przełykowy	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg	Nieswoiste zapalenia jelit
Rzadko	-	Perforacja jelita****	Odynofagia, wzmożona motoryka	-	-	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
Bardzo często	-	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	-	-	-	-
Często	-	-	Zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)	-	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz	-
Niezbyt często	-	Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie	Hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Kamica żółciowa, zaburzenia wątroby	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie	-

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
		wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny	stężenia bilirubiny we krwi			pęcherzyka żółciowego	
Rzadko	-	Zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B****, autoimmunologiczne zapalenie wątroby****	Kamica żółciowa	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	-	Auto- immunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką	-
Częstość nieznana	-	Niewydolność wątroby****	-	-	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Bardzo często	-	Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)	-	-	-	-	-
Często	Trądzik	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni i stóp)****, pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), Zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie****, świąd	Wysypka	Świąd, wysypka	Świąd, wysypka, łysienie, zapalenie skóry	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie	-
Niezbyt często	-	Poty nocne, blizna	Łysienie, wystąpienie łuszczycy lub	Obrzęk naczynioruchowy, łuszczycy (w tym	Skórne zmiany pęcherzowe, łuszczycy (pierwsze	Wysypka pęcherzowa, łojotok, trądzik	Pokrzywka

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
			nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycza krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia	nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczycza krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne	wystąpienie lub zaostrzenie uprzednio rozpoznanej łuszczycy, łuszczycza dłoniowo-podeszwowa i łuszczycza krostkowa), pokrzywka	różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry	
Rzadko	-	Rumień wielopostaciowy***, zespół Stevensa-Johnsona****, obrzęk naczyń ruchowy**, zapalenie naczyń skóry****, liszajowate zmiany skórne****	Złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów, zespół Stevensa-Johnsona^^, rumień wielopostaciowy^^, reakcje liszajowate	Zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwością), rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate	Reakcje liszajowate, złuszczenie skóry, zapalenie naczyń (skórne)	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyraczność, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, ostra uogólniona osutka krostkowa, reakcje liszajowate	Złuszczające zapalenie skóry##
Bardzo rzadko	-	-	-	Martwica toksyczno-	-	-	-

	Upadacynyb [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
				rozplywna naskórka			
Częstość nieznana	-	Nasilenie objawów zapalenia skórno- mięśniowego****	-	-	Nasilenie objawów zapalenia skórno- mięśniowego	Nasilenie objawów zapalenia skórno- mięśniowego	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Bardzo często	-	Bóle mięśniowo- szkieletowe	-	-	-	-	-
Często	-	Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	-	-	-	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców	-
Niezbyt często	-	Rabdomioliza toczeń rumieniowaty układowy	Zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	-	-	-	-
Rzadko	-	Zespół toczniopodobny****	-	Skórny toczeń rumieniowaty, podostry skórny toczeń rumieniowaty, zespół toczniopodobny	Zespół toczniopodobny	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
Często	-	Zaburzenia czynności nerek, krwimocz	-	-	-	Zakażenie układu moczowego	-
Niezbyt często	-	Oddawanie moczu w nocy	Zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w	-	-	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	-

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
			moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej				
Rzadko	-	-	Nefropatia (w tym zapalenie nerek)	-	Zaburzenia pęcherza moczowego, zaburzenia nerek	-	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi							
Niezbyt często	-	Zaburzenia erekcji	Zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi	-	Zaburzenia piersi, zaburzenia menstruacji	Zapalenie pochwy	-
Rzadko	-	-	Dysfunkcje płciowe	-	-	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Bardzo często	-	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)	-	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)	-	Reakcje związane z infuzją, ból	-
Często	Gorączka	Bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka****	Gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji),	Gorączka	Gorączka, astenia, reakcje związane z infuzją (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból,	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk	Zmęczenie

	Upadacynyb [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
			reakcje w miejscu wstrzyknięcia		siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej		
Niezbyt często	-	Zapalenie	Dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca	-	-	Zaburzenia procesów gojenia	-
Rzadko	-	-	Przetoki (o dowolnej lokalizacji)	-	Utrudnione gojenie	Zmiany ziarniniakowe	-
Badania diagnostyczne							
Często	Zwiększona aktywność CPK ¹⁰⁵ we krwi, zwiększona aktywność AIAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększenie masy ciała	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu	-	-	-	-	-

¹⁰⁵ kinaza fosfokreatynowa

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
		DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi					
Niezbyt często	-	-	Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia	-	-	Dodatnie autoprzeciwiła	-
Rzadko	-	-	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	-	-	Nieprawidłowy układ dopełniacza	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
Często	-	Zaburzenia gojenia	-	-	Złamania kości	-	-
Niezbyt często	-	-	Uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia	-	-	-	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Rinvoq™, ChPL Humira®, ChPL Cimzia®, ChPL Enbrel®, ChPL Remicade®, ChPL Simponi®, ChPL Cosentyx®
 *obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, ostre zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie nosogardła, ból w jamie ustnej i gardła, zapalenie gardła, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków podniebiennych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych

**obejmuje zapalenie oskrzeli, wirusowe zapalenie oskrzeli, bakteryjne zapalenie oskrzeli i zapalenie tchawicy i oskrzeli

***obejmuje opryszczkę i opryszczkowe zapalenie jamy ustnej

****w tym dane ze zgłoszeń spontanicznych

^w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

^^zdarzenia te są powiązane z grupą inhibitorów TNF, ale częstość zachorowań u osób stosujących certolizumab pegol nie jest znana.

^^^zdarzenia te są powiązane z grupą antagonistów TNF

^^^stwierdzone w przypadku innych antagonistów TNF

#w tym gruźlica bydłęca

##u chorych ze zdiagnozowaną łuszczycą

8.2. Zestawienie wyników z badań włączonych do analizy

W ramach uzupełnienia oceny bezpieczeństwa przedstawiono (jedynie poglądowo) wyniki prostego zestawienia danych z badania dla UPA i badań włączonych do analizy dla komparatorów. Zestawienie przeprowadzono jedynie dla głównych kategorii zdarzeń rozpatrywanych w ramach oceny bezpieczeństwa (zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane). Dane analizowano dla okresu obserwacji wynoszącego 12-24 tygodni, przy czym w pierwszej kolejności w ramach analizy włączano dane dla okresu obserwacji jak najbardziej zbliżonego z okresem obserwacji w badaniu dla UPA tj. dla 12-16 tygodni.

Należy pamiętać, że wyniki przedstawionego poniżej zestawienia należy interpretować z ostrożnością gdyż różna ekspozycja na lek może skutkować fałszywymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa analizowanych leków.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

8.2.1. Zgon

W badaniu *SELECT-AXIS I* w czasie 14 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących UPA. W przypadku komparatorów w większości leków w analizowanym okresie obserwacji także nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Jedynie w badaniu *van der Heijde 2006* w grupie ETA 25 mg s.c./2xtydz. odnotowano 1 przypadek zgonu.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 45.
Częstość występowania zgonu w czasie 12-24 tygodni

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja	n (%)	N	Badanie (publikacja)	OBS	Komparator	n (%)	N
Zgon									
<i>SELECT-AXIS I</i> <i>(van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	UPA±BSC	0 (0,0)	93	<i>ATLAS</i> <i>(van der Heijde 2006b)</i>	24 tyg.	ADA 40 mg s.c./EOW	0 (0,0)	208
					<i>COAST-V</i> <i>(van der Heijde 2018a)</i>	16 tyg.	ADA 40 mg s.c./EOW	0 (0,0)	90
					<i>RAPID-axSpA</i> <i>(Landewé 2014)</i>	24 tyg.	CER 200 mg s.c. Q2W	0 (0,0)	111
					<i>RAPID-axSpA</i> <i>(Landewé 2014)</i>	24 tyg.	CER 400 mg s.c. Q4W	0 (0,0)	107
					<i>van der Heijde 2006</i>	12 tyg.	ETA 50 mg s.c./tydz.	0 (0,0)	155
					<i>van der Heijde 2006</i>	12 tyg.	ETA 25 mg s.c./2xydz.	1 (0,7)	150
					<i>GO-RAISE</i> <i>(Inman 2008)</i>	24 tyg.	GOL 50 mg s.c. Q4W	0 (0,0)	138
					<i>ASSERT</i> <i>(van der Heijde 2005)</i>	24 tyg.	INF 5 mg/kg i.v.	0 (0,0)	202
					<i>MEASURE 2</i> <i>(Baeten 2015)</i>	16 tyg.	SEK 150 mg s.c.	0 (0,0)	72
					<i>MEASURE 4</i> <i>(Kivitz 2018)</i>	16 tyg.	SEK 150 mg s.c.	0 (0,0)	116

8.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie 14 tygodni okresu obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1,1% chorych stosujących UPA. W przypadku komparatorów w czasie 12-24 tygodni obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u od 0% chorych w przypadku badania *Barkham 2010* do 8,8% chorych stosujących INF 5 mg/kg i.v. w badaniu *Braun 2002*. W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki szczegółowe.

Tabela 46.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12-24 tygodni

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja	n (%)	N	Badanie (publikacja)	OBS	Komparator	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem									
SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)	14 tyg.	UPA±BSC	1 (1,1)	93	<i>ATLAS</i> (van der Heijde 2006b)	24 tyg.	ADA 40 mg s.c./EOW	6 (2,9)	208
					<i>COAST-V</i> (van der Heijde 2018a)	16 tyg.	ADA 40 mg s.c./EOW	3 (3,3)	90
					<i>RAPID-axSpA</i> (Landewé 2014)	24 tyg.	CER 200 mg s.c. Q2W	4 (3,6)	111
					<i>RAPID-axSpA</i> (Landewé 2014)	24 tyg.	CER 400 mg s.c. Q4W	7 (6,5)	107
					<i>Barkham 2010</i>	12 tyg.	ETA 25 mg s.c./2xtydz.	0 (0,0)	20
					<i>Calin 2004</i>	12 tyg.	ETA 25 mg s.c./2xtydz.	1 (2,2)	45
					<i>Davis 2003</i>	24 tyg.	ETA 25 mg s.c./2xtydz.	9 (6,5)	138
					<i>SPINE</i> (Dougados 2011)	12 tyg.	ETA 50 mg s.c./tydz.	2 (5,1)	39
					<i>Gorman 2002</i>	16 tyg.	ETA 25 mg s.c./2xtydz.	0 (0,0)	20
					<i>GO-RAISE</i> (Inman 2008)	16 tyg.	GOL 50 mg s.c. Q4W	5 (3,6)	138
					<i>Braun 2002</i>	12 tyg.	INF 5 mg/kg i.v.	3 (8,8)	34
					<i>ASSERT</i> (van der Heijde 2005)	24 tyg.	INF 5 mg/kg i.v.	7 (3,5)	202

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja	n (%)	N	Badanie (publikacja)	OBS	Komparator	n (%)	N
					<i>MEASURE 2 (Baeten 2015)</i>	16 tyg.	SEK 150 mg s.c.	4 (5,6)	72
					<i>MEASURE 4 (Kivitz 2018)</i>	16 tyg.	SEK 150 mg s.c.	2 (1,7)	116

8.2.3. Zdarzenia niepożądane

W czasie 14 tygodni okresu obserwacji zdarzenia niepożądane u chorych stosujących UPA wystąpiły u 62,4% chorych. Zdarzenia niepożądane w przypadku komparatorów odnotowano u od 48,9% chorych w grupie stosującej ADA 40 mg s.c./EOW w badaniu *COAST-V* do 95% chorych przyjmujących ETA 25 mg s.c./2xydz. w badaniu *Barkham 2010*.

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

Tabela 47.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12-24 tygodni

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja	n (%)	N	Badanie (publikacja)	OBS	Komparator	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem									
<i>SELECT-AXIS I</i> <i>(van der Heijde 2019)</i>	14 tyg.	UPA±BSC	58 (62,4)	93	<i>ATLAS</i> <i>(van der Heijde 2006b)</i>	24 tyg.	ADA 40 mg s.c./EOW	156 (75,0)	208
					<i>COAST-V</i> <i>(van der Heijde 2018a)</i>	16 tyg.	ADA 40 mg s.c./EOW	44 (48,9)	90
					<i>RAPID-axSpA</i> <i>(Landewé 2014)</i>	24 tyg.	CER 200 mg s.c. Q2W	85 (76,6)	111
					<i>RAPID-axSpA</i> <i>(Landewé 2014)</i>	24 tyg.	CER 400 mg s.c. Q4W	80 (74,8)	107
					<i>Barkham 2010</i>	12 tyg.	ETA 25 mg s.c./2xydz.	19 (95,0)	20
					<i>SPINE</i> <i>(Dougados 2011)</i>	12 tyg.	ETA 50 mg s.c./tydz.	24 (61,5)	39
					<i>GO-RAISE</i> <i>(Inman 2008)</i>	16 tyg.	GOL 50 mg s.c. Q4W	109 (79,0)	138
					<i>ASSERT</i> <i>(van der Heijde 2005)</i>	24 tyg.	INF 5 mg/kg i.v.	166 (82,2)	202
					<i>MEASURE 2</i> <i>(Baeten 2015)</i>	16 tyg.	SEK 150 mg s.c.	47 (65,3)	72
					<i>MEASURE 4</i> <i>(Kivitz 2018)</i>	16 tyg.	SEK 150 mg s.c.	72 (62,1)	116

9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Rinvoq™ w analizowanej populacji docelowej przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2020 roku [EMA 2020].

Upadacytynib w dawce 15 mg wykazuje kliniczne istotne i silne działanie, mierzone za pomocą odpowiedzi ASAS40, w docelowej populacji chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na zastosowane leczenie była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja lub przeciwwskazanie do stosowania NLPZ. Korzyści ze stosowania upadacytynibu w analizowanej populacji potwierdzają również drugorzędowe punkty końcowe, oceniające różne aspekty choroby. Nie stwierdzono żadnych istotnych ograniczeń dotyczących korzystnych efektów. Pomimo, że istnieje niepewność co do dokładnej wielkości efektu w długoterminowej skuteczności leczenia, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, (CHMP) uznał, że stosowanie upadacytynibu po 14 tygodniu może prowadzić do utrzymania korzyści z leczenia.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa upadacytynibu w grupie chorych na ZZSK są ogólnie zgodne z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa upadacytynibu w grupie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz z profilem bezpieczeństwa zatwierdzonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL Rinvoq™] oraz planie zarządzania ryzykiem. Ze względu na fakt, że baza danych dotyczących bezpieczeństwa wśród chorych na ZZSK jest ograniczona Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi uznał za dopuszczalne ekstrapolację danych dotyczących bezpieczeństwa z zatwierdzonego wskazania jakim jest RZS. Uznano zatem, że profil bezpieczeństwa upadacytynibu w ZZSK w proponowanym dawkowaniu jest zasadniczo podobny do profilu bezpieczeństwa w zatwierdzonym wskazaniu do RZS i tym samym jest ogólnie ujęty w zatwierdzonym ChPL i RMP.

Wśród **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** w dokumencie *EMA 2020* wskazano zakażenia oportunistyczne i zakażenie wirusem *Herpes Zoster*. Z kolei do **ważnych potencjalnych zagrożeń** związanych ze stosowaniem leku Rinvoq™ należą: nowotwory złośliwe i polekowe uszkodzenie wątroby.

Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rinvoq™ w leczeniu aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, u

których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie oceniono jako korzystny.

10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *ChPL Rinvoq™*;
- *FDA 2019*;
- *FDA 2020*;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

10.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

10.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, cyklosporyna, takrolimus i leki biologiczne z grupy LMPCh lub inne inhibitory kinaz janusowych (JAK) i nie zaleca się go, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.

Ciężkie zakażenia

Zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia u chorych otrzymujących upadacytynib. Ciężkie zakażenia najczęściej zgłaszane w związku ze stosowaniem upadacytynibu to zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej. U chorych otrzymujących upadacytynib zgłaszano przypadki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych. W związku ze stosowaniem upadacytynibu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne jak gruźlica, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydoza jamy ustnej/przełyku i kryptokokoza. Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u chorych z aktywnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

Przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u chorych:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice;
- ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować stan chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacytynibem. Leczenie upadacytynibem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Chory, u którego podczas leczenia upadacytynibem wystąpi nowe zakażenie powinien natychmiast zostać poddany pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla chorego z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi, dokładnie monitorować stan chorego i przerwać leczenie upadacytynibem, jeśli chory nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacytynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia.

W związku z częstszym występowaniem zakażeń u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy chorych.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem chorych należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Upadacytynibu nie należy podawać chorym z aktywną gruźlicą. U chorych z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub u chorych z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. Zaleca się konsultację z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego chorego jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego. Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan chorych w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym chorych z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem *Herpes* (np. półpasiec). Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia upadacytytibem do czasu ustąpienia epizodu. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytytibem i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować chorych w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Chorzy, u których wykryto przeciwciała anty-HCV (wirus zapalenia wątroby typu C) i RNA (kwas rybonukleinowy) wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Chorzy, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA (kwas deoksyrybonukleinowy) wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia upadacytytibem wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

Szczepienia

Dane odnośnie odpowiedzi na szczepionki żywe lub inaktywowane u chorych otrzymujących upadacytytib nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia upadacytytibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytytibem zaleca się, aby u chorych przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

Nowotwory złośliwe

U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Aktualnie dostępne dane kliniczne są ograniczone i prowadzone są badania długoterminowe. W badaniach klinicznych upadacytytibu obserwowano nowotwory złośliwe. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia upadacytytibem przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznanym nowotworem złośliwym innym niż leczonej z powodzeniem raki skóry niebędącej czerniakiem (NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia upadacytytibem u chorych, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

Rak skóry niebędący czerniakiem

U chorych leczonych upadacytytibem zgłaszano raki skóry niebędące czerniakiem. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

Nieprawidłowości hematologiczne

W badaniach klinicznych u $\leq 1\%$ chorych zgłaszano bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC) $< 1 \times 10^9$ komórek/l, bezwzględną liczbę limfocytów (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l oraz stężenie hemoglobiny < 8 g/dl. Nie należy rozpoczynać leczenia lub powinno ono zostać czasowo przerwane u chorych z wartościami ANC $< 1 \times 10^9$ komórek/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l lub stężeniem hemoglobiny < 8 g/dl zaobserwowanymi podczas rutynowego postępowania terapeutycznego.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów mają zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych. U chorych leczonych upadacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.

Lipidy

Leczenie upadacytynibem wiązało się ze zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Zwiększone stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do wartości przed leczeniem w odpowiedzi na zastosowanie statyn, ale dowody są ograniczone. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie upadacytynibem wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, w porównaniu z placebo. Aktywność enzymów należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Zaleca się bezzwłoczne ustalenie przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby. W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie upadacytynibem do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowości płucnej (PE) u chorych otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacytynib. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DVT/PE upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka, które należy wziąć pod uwagę przy określaniu ryzyka wystąpienia DVT/PE obejmują podeszły wiek, otyłość, DVT/PE w wywiadzie, chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym i przedłużające się unieruchomienie. W razie wystąpienia klinicznych cech DVT/PE, należy przerwać leczenie upadacytynibem a chorych bezzwłocznie poddać badaniom i zastosować odpowiednie leczenie.

10.1.2. Częstość występowania działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, nudności, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi i kaszel. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rinqoq™.

Tabela 48.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Rinqoq™

	Upadacytynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli**	Często
	Półpasiec	Często
	Opryszczka***	Często
	Zapalenie płuc	Niezbyt często
	Kandydoza jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia	Często
	Hipertriglicerydemia	Niezbyt często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Często

	Upadacytynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność CPK we krwi	Często
	Zwiększona aktywność AIAT	Często
	Zwiększona aktywność AspAT	Często
	Zwiększenie masy ciała	Często

*obejmuje: zakażenie górnych dróg oddechowych, ostre zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie nosogardła, ból w jamie ustnej i gardła, zapalenie gardła, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków podniebiennych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych

**obejmuje zapalenie oskrzeli, wirusowe zapalenie oskrzeli, bakteryjne zapalenie oskrzeli i zapalenie tchawicy i oskrzeli

***obejmuje opryszczkę i opryszczkowe zapalenie jamy ustnej

10.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u chorych leczonych jednocześnie LMPCh, częstość występowania zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 27,4% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 20,9% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą metotreksat (MTX), częstość występowania zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 19,5% w grupie otrzymującej upadacytynib 15mg w monoterapii w porównaniu z 24,0% w grupie otrzymującej MTX. Łączna długookresowa częstość występowania zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy (2 630 chorych) wynosiła 93,7 zdarzeń na 100 pacjentolat.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u chorych leczonych jednocześnie lekami z grupy LMPCh, częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 1,2% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 0,6% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 0,6% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w monoterapii w porównaniu z 0,4% w grupie otrzymującej MTX. Łączna długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 3,8 zdarzeń na 100 pacjentolat. Najczęstszym ciężkim zakażeniem było zapalenie płuc. Częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie podczas długotrwałej ekspozycji na lek.

Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u chorych w wieku 75 lat i starszych, choć dane są ograniczone.

Częstość występowania działań niepożądanych w postaci zakażenia w przypadku stosowania upadacytynibu w porównaniu z placebo wynosiła: zakażenie górnych dróg oddechowych (13,5% vs. 9,5%), zapalenie płuc (0,5% vs. 0,3%), półpasiec (0,7% vs. 0,2%), opryszczka (0,8% vs. 0,5%) oraz kandydoza jamy ustnej (0,4% vs. <0,1%). W większości przypadków półpasiec obejmował jeden dermatom i nie miał ciężkiego przebiegu.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u chorych leczonych jednocześnie lekami z grupy LMPCh, częstość występowania zakażenia oportunistycznego w okresie 12/14 tygodni wynosiła 0,5% w grupie otrzymującej upadacytytib 15 mg w porównaniu z 0,3% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, w okresie 12/14 tygodni nie było przypadków zakażenia oportunistycznego w grupie otrzymującej upadacytytib 15 mg w monoterapii, a w grupie otrzymującej MTX częstość występowania wynosiła 0,2%. Łączna długookresowa częstość występowania zakażeń oportunistycznych w grupie otrzymującej upadacytytib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 0,6 zdarzeń na 100 pacjento-lat.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W kontrolowanych placebo badaniach, w których chorzy otrzymywali jednocześnie leki z grupy LMPCh, w okresie do 12/14 tygodni zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $\geq 3 \times$ GGN w co najmniej jednym oznaczeniu u 2,1% oraz 1,5% chorych leczonych upadacytynibem 15 mg, w porównaniu z odpowiednio 1,5% oraz 0,7% chorych otrzymujących placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych miało charakter bezobjawowy i przejściowy.

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, w okresie 12/14 tygodni zwiększenie aktywności AIAT i AspAT $\geq 3 \times$ GGN w przynajmniej jednym oznaczeniu zaobserwowano u 0,8% oraz 0,4% chorych leczonych upadacytynibem 15 mg, w porównaniu z odpowiednio 1,9% i 0,9% chorych leczonych MTX.

Profil i częstość występowania zwiększonej aktywności AIAT i AspAT były stabilne w czasie, również w długookresowych badaniach kontynuacyjnych.

Zwiększone stężenie lipidów

Leczenie upadacytynibem 15 mg było związane z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL. Nie stwierdzono zmian w stosunku LDL/HDL. Zwiększenie stężeń obserwowano po 2 do 4 tygodniach leczenia i utrzymywały się one na stałym poziomie podczas długookresowego leczenia. W badaniach kontrolowanych u chorych z początkowymi wartościami poniżej określonych limitów, zwiększenie stężenia powyżej określonego limitu obserwowano co najmniej raz w okresie 12/14 tygodni u następującego odsetka chorych (w tym chorych z pojedynczym oznaczeniem podwyższonej wartości):

- cholesterol całkowity $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% vs 31%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo;
- cholesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42% vs 19%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15mg i w grupie otrzymującej placebo;
- cholesterol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89% vs 61%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15mg i w grupie otrzymującej placebo;
- triglicerydy $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25% vs 15%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15mg i w grupie otrzymującej placebo.

Fosfokinaza kreatynowa (CPK)

W kontrolowanych placebo badaniach u chorych otrzymujących jednocześnie leki z grupy LMPCh, w okresie do 12/14 tygodni, obserwowano zwiększenie aktywności CPK. Zwiększone aktywności CPK $>5 \times$ GGN odnotowano w okresie 12/14 tygodni u 1,0% i 0,3% chorych odpowiednio w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg i w grupach otrzymujących placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności $>5 \times$ GGN miało charakter przejściowy i nie wymagało przerwania leczenia. Średnie aktywności CPK zwiększały się przez 4 tygodnie ze średnim zwiększeniem o 60 IU/l w 12. tygodniu, a następnie utrzymywały się na stabilnym podwyższonym poziomie, również podczas kontynuacji terapii.

Neutropenia

W kontrolowanych placebo badaniach, w których chorzy otrzymywali jednocześnie leki z grupy LMPCh, w okresie do 12/14 tygodni zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej 1 000 komórek/mm³ w co najmniej jednym oznaczeniu wystąpiło u 1,1% i $<0,1\%$ chorych odpowiednio w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg i w grupach otrzymujących placebo. W badaniach

klinicznych w odpowiedzi na ANC <1 000 komórek/mm³ leczenie przerywano. Średnia liczba neutrofilii zmniejszała się w okresie 4 do 8 tygodni. Zmniejszona liczba neutrofilii utrzymywała się na stabilnym, niższym niż przed rozpoczęciem leczenia poziomie, również podczas kontynuacji terapii.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Zasadniczo profil bezpieczeństwa obserwowany u chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych upadacytytibem w dawce 15mg był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. U chorych leczonych upadacytytibem w dawce 15mg częstość występowania trądziku i zapalenia oskrzeli była większa (odpowiednio 1,3% i 3,9%) w porównaniu z placebo (odpowiednio 0,3% i 2,7%). U chorych leczonych upadacytytibem w skojarzeniu z MTX w porównaniu ze stosowaniem monoterapii obserwowano większą częstość występowania ciężkich zakażeń (odpowiednio 2,6 zdarzenia na 100 pacjento-lat i 1,3 zdarzenia na 100pacjento-lat) oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (zwiększenie aktywności AIAT co najmniej 3. stopnia odpowiednio 1,4% i 0,4%). Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u chorych w wieku 65 lat i starszych, choć dane są ograniczone.

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zasadniczo profil bezpieczeństwa obserwowany u chorych z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa leczonych upadacytytibem w dawce 15mg był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Nie odnotowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa.

10.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

Zgodnie z potencjalnymi sygnałami na temat poważnego ryzyka / nowymi informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa w komunikacie dla UPA z okresu od lipca do września 2020 roku pojawiło się doniesienie o nadwrażliwości, w związku z czym FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych [FDA 2020].

W dokumencie FDA wydanym w 2019 roku wskazano na następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- ciężkie zakażenia;
- nowotwory złośliwe;
- zakrzepica;
- perforacja przewodu pokarmowego;
- nieprawidłowe wartości badań laboratoryjnych.

Ciężkie zakażenia

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Rinvoq™ zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia. Do najczęstszych ciężkich zakażeń zgłaszanych podczas stosowania leku Rinvoq™ należało zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej. Spośród zakażeń oportunistycznych związanych ze stosowaniem produktu Rinvoq™ zgłaszano gruźlicę, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydozę jamy ustnej/przełyku i kryptokokozę. Należy unikać stosowania leku Rinvoq™ u chorych z aktywnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

Należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia przed rozpoczęciem stosowania leku Rinvoq™ u chorych:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice;
- ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować stan chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu produktem leczniczym Rinvoq™. Należy przerwać leczenie, jeśli u chorego wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Chorego, u którego w trakcie leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ rozwinie się nowe zakażenie, należy poddać szybkim i pełnym badaniom diagnostycznym, właściwym dla chorego z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednią terapię środkami przeciwdrobnoustrojowymi oraz uważnie monitorować stan chorego. Należy przerwać stosowanie leku Rinvoq™, jeśli chory nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Terapię produktem leczniczym Rinvoq™ można wznowić po opanowaniu zakażenia.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ chorych należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Produktu leczniczego Rinvoq™ nie należy podawać chorym z aktywną gruźlicą. U chorych z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub u chorych z aktywną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia oraz u chorych z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą pomimo negatywnego wyniku testu w kierunku utajonego zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Rinvoq™ należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. Zaleca się konsultację z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego chorego jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego. Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan chorych w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym chorych z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem *Herpes* (np. półpasiec) oraz wirusowego zapalenia wątroby typu B. Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ do czasu ustąpienia epizodu. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Rinvoq™ i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować chorych w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Chorzy, u których wykryto przeciwciała anti-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Chorzy, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznanym nowotworem złośliwym innym niż leczony z powodzeniem rak skóry niebędący czerniakiem (NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ u chorych, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

Rak skóry inny niż czerniak

Zgłaszano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem u chorych leczonych lekiem Rinvoq™. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

Zakrzepica

Zakrzepica, w tym zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej i zakrzepica tętnicza, występowała u chorych leczonych z powodu stanów zapalnych inhibitorami kinazy JAK, w tym produktem leczniczym Rinvoq™. Wiele z tych zdarzeń niepożądanych było poważnych, a niektóre zakończyły się śmiercią. Należy rozważyć ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem leku Rinvoq™ przed rozpoczęciem leczenia chorych, którzy mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zakrzepicy. W przypadku wystąpienia objawów zakrzepicy, chorych należy bezzwłocznie poddać badaniom i zastosować odpowiednie leczenie.

Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego, chociaż znaczenie działania inhibitorów JAK w tych przypadkach nie jest znane. W badaniach wielu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów otrzymywało terapię podstawową niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Rinvoq™ należy stosować ostrożnie u chorych, którzy mogą być narażeni na zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego (np. chorzy z zapaleniem uchyłków w wywiadzie lub chorych stosujących NLPZ). Chorych, u których wystąpiły nowe objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony jamy brzusznej, należy jak najszybciej poddać badaniom w kierunku wczesnego rozpoznania perforacji przewodu pokarmowego.

Wyniki badań laboratoryjnych

Neutropenia

Leczenie lekiem Rinvoq™ wiązało się ze zwiększoną częstością występowania neutropenii (ANC <1 000 komórek/mm³). Należy ocenić liczbę neutrofilii na początku badania oraz podczas rutynowego postępowania terapeutycznego. Należy przerwać leczenie lekiem Rinvoq™ oraz nie należy rozpoczynać terapii u chorych z małą liczbą neutrofilii (tj. ANC <1 000 komórek/mm³).

Limfocytopenia

Leczenie lekiem Rinvoq™ wiązało się ze zwiększoną częstością występowania limfocytopenii (ALC <500 komórek/mm³). Należy ocenić liczbę limfocytów na początku badania oraz podczas rutynowego postępowania terapeutycznego. Należy przerwać leczenie lekiem Rinvoq™ oraz nie należy rozpoczynać terapii u chorych ze zmniejszoną liczbą limfocytów (tj. ALC <500 komórek/mm³).

Niedokrwistość

Leczenie lekiem Rinvoq™ wiązało się ze zwiększoną częstością występowania niedokrwistości (<8 g/dl). Należy ocenić stężenie hemoglobiny na początku badania oraz podczas rutynowego postępowania terapeutycznego. Należy przerwać leczenie lekiem Rinvoq™ oraz nie należy rozpoczynać terapii u chorych z niskim stężeniem hemoglobiny we krwi (<8 g/dl).

Lipidy

Leczenie Rinvoq™ wiązało się ze zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Zwiększone stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do wartości przed leczeniem w odpowiedzi na zastosowanie statyn. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność. Chorych należy monitorować 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi hiperlipidemii. Należy postępować zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie lekiem Rinvoq™ wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, w porównaniu z placebo. Aktywność enzymów należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Zaleca się bezzwłoczne ustalenie przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby. W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AIAT lub AspAT i podejrzenia polekowego

uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie lekiem Rinvoq™ do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

Toksyczne działanie na zarodek i płód

Na podstawie wyników badań na zwierzętach, istnieje ryzyko uszkodzenie płodu, jeśli lek Rinvoq™ zostanie podany kobiecie w ciąży. Podanie leku Rinvoq™ szczurom i królikom podczas organogenezy spowodowało nasilenie wad rozwojowych płodu. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu. Należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ oraz przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Szczepienia

Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia lekiem Rinvoq™ lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Rinvoq™ zaleca się, aby u chorych przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

10.3. 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 upadacytynibu w analizowanej populacji chorych. 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 10.02.2021 r.

Tabela 49.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	98

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	10
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	15
Zaburzenia układu immunologicznego	11
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6
Zaburzenia psychiczne	16
Zaburzenia układu nerwowego	48
Zaburzenia w obrębie oka	9
Zaburzenia ucha i błędnika	7
Zaburzenia serca	14
Zaburzenia naczyniowe	25
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	50
Zaburzenia żołądka i jelit	59
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	34
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	76
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	6
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	103
Badania diagnostyczne	59
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	46
Uwarunkowania społeczne	2
Procedury medyczne i chirurgiczne	19
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	4
Ogółem	368

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (103), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (98) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (76).

10.4. 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 produktu leczniczego Rinvoq™. 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 50.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	820
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	144
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	55
Zaburzenia układu immunologicznego	52
Zaburzenia endokrynologiczne	18
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	128
Zaburzenia psychiczne	143
Zaburzenia układu nerwowego	439
Zaburzenia w obrębie oka	137
Zaburzenia ucha i błędnika	36
Zaburzenia serca	147
Zaburzenia naczyniowe	138
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	331
Zaburzenia żołądka i jelit	462
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	37
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	275
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	731
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	88
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	29
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	6
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	933
Badania diagnostyczne	456
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	379
Uwarunkowania społeczne	29
Procedury medyczne i chirurgiczne	578
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	13
Ogółem	3070

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (933), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (820) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (731).

11. Ograniczenia

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

11.1. Porównanie bezpośrednie

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących upadacytynib z adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymbem i sekukinumabem. Wyniki przeprowadzonego przeglądu rejestrów badań klinicznych także nie wskazują, aby w najbliższej przyszłości miało pojawić się takie badanie (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania dla UPA w porównaniu z aktywnym komparatorem w ZZSK). Dlatego też, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, porównawcza ocena UPA względem wybranych komparatorów została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego (NMA). Należy jednak mieć na uwadze, że porównanie pośrednie (w tym NMA) cechuje mniejsza wiarygodność, niż porównanie bezpośrednie, przez co wyniki NMA należy traktować z większą ostrożnością. Wyniki dla UPA dla punktów rozpatrywanych w ramach NMA zostały uwzględnione na podstawie danych z badania *SELECT-AXIS I*. Pełne wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *SELECT-AXIS I* w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa UPA±BSC względem PLC±BSC także przedstawiono w ramach analizy;
- dla UPA w leczeniu ZZSK odnaleziono tylko 1 opublikowane randomizowane badanie kliniczne. W związku z tym liczebność populacji stosującej UPA i objętej obserwacją jest umiarkowana. Należy jednak podkreślić iż w raporcie uwzględniono najlepsze dostępne dane dla rozpatrywanej populacji;
- w badaniu *SELECT-AXIS I* ocenę w ramach fazy randomizowanej prowadzono maksymalnie po 14 tygodniach leczenia. Zgodnie z *ChPL Rinvoq™* odpowiedź kliniczna powinna wystąpić w czasie do 16 tygodni;
- populacja chorych uczestnicząca w badaniu *SELECT-AXIS I* jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do *Programu lekowego B.36*. Do programu kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroillitis* w badaniu RTG,
- z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
- z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia¹⁰⁶.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono opublikowanych badań dla populacji odpowiadającej dokładnie kryteriom włączenia do *Programu lekowego* dlatego włączono badanie dla populacji szerszej. Należy jednak zauważyć iż w badaniu *SELECT-AXIS I* uczestniczyli chorzy dorośli z rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, z aktywną chorobą na początku badania, definiowaną jako wynik w skali BASDAI wynoszący ≥ 4 oraz wynik oceny bólu pleców w 10-stopniowej skali NRS wynoszący ≥ 4 i z niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne lub nietolerancją lub przeciwwskazaniem do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych;

- wyniki dla fazy przedłużonej badania *SELECT-AXIS I* były dostępne wyłącznie dla grupy chorych, którzy kontynuowali stosowanie UPA. W grupie PLC chorzy mogli rozpocząć terapię aktywną interwencją w związku z czym dane długookresowe dla grupy kontrolnej nie są dostępne. Jednak tak jak wskazano powyżej długookresowe

¹⁰⁶Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:

a) wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
 b) ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
 c) 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.

stosowanie PLC jest nieetyczne. W raporcie uwzględniono dostępne wyniki dla fazy przedłużonej badania *SELECT-AXIS I* dla 64 tygodni przedstawiane w odnalezionym abstrakcie konferencyjnym *Deodhar 2020a* i dokumencie *EMA 2020* (w wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono opublikowanej pełnotekstowej publikacji zawierającej dane z fazy przedłużonej badania *SELECT-AXIS I*).

- część wyników z badania *SELECT-AXIS I* nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z dokumentu *EMA 2020* i abstraktów konferencyjnych;
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów;
- dla części wyników do badania *SELECT-AXIS I* nie było możliwe samodzielnie obliczenie przedziałów ufności i istotność statystyczną dla różnic między grupami określono na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji;
- część danych uwzględnionych w raporcie analizowano w publikacjach włączonych do analizy w ramach analizy *post-hoc*;
- dla części wyników do badania *SELECT-AXIS I* przedstawiono analizy w podgrupach chorych. Część podgrup była mało liczna, w związku z czym wyniki dla tych podgrup obarczone są ryzykiem niepewności;
- dla części wyników odnotowano rozbieżności między wynikami przedstawionymi w głównych publikacjach do badania *SELECT-AXIS I* a danymi przedstawionymi np. w dokumencie *EMA 2020*. Przyczyna rozbieżności jest nieznaną.

11.2. NMA

- populacja badana w badaniach włączonych do NMA nieznacznie różniła się między poszczególnymi badaniami (m.in. w zakresie kryteriów włączenia, danych demograficznych czy liczebności) i jest ona szersza niż wnioskowana (m.in. w zakresie wcześniej terapii NLPZ) W żadnym z włączonych badań, definicja aktywnej postaci choroby nie jest w pełni identyczna (spełnienie wszystkich 3 kryteriów) z określoną we wnioskowanym Programie lekowym B.36. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono opublikowanych badań dla populacji odpowiadającej dokładnie kryteriom włączenia do Programu lekowego dlatego włączono badania dla populacji szerszej. Dodatkowo należy zauważyć iż kryterium włączenia chorych w zdecydowanej większości włączonych badań stanowiło rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich,

u chorych występowała aktywna postać choroby i odnotowano nieskuteczność lub nietolerancję wcześniejszej terapii z zastosowaniem co najmniej 1 NLPZ/klasycznego LMPCh (do badań *SELECT-AXIS*, *DANISH*, *COAST-V*, *RAPID-axSpA*¹⁰⁷, *SPINE* włączano chorych u których uprzednio stosowano co najmniej 2 NLPZ).

- w badaniach *ATLAS*, *Barkham 2010*, *van der Heijde 2006*, *Calin 2004*, *Davis 2003*, *Gorman 2002*, *Braun 2002*, *ASSERT* i *MEASURE 4* nie przedstawiono informacji o średniej początkowej wartości ASDAS, co stanowi ograniczenie w analizie homogeniczności badań. Podobnie w badaniach *Gorman 2002* i *ASSERT* nie przedstawiono informacji o średniej początkowej wartości BASDAI, co również stanowi ograniczenie w analizie homogeniczności badań. Należy jednak zauważyć iż w badaniach w których informacje na temat średniego początkowego wskaźnika ASDAS, BASDAI lub BASFI były dostępne można wnioskować że wartości te były ogółem zbliżone;
- włączone do NMA badania różniły się pod kątem możliwości i rodzaju leczenia wspomagającego stosowanego w czasie trwania badania;
- dane dotyczące częstości występowania odpowiedzi ASAS20 w badaniach *ASSERT* i *Braun 2002* i częstości występowania odpowiedzi ASAS40 w badaniach *ASSERT* i *GO-RAISE* odczytywano z wykresów w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności;
- stwierdzono brak homogeniczności w zakresie czasu trwania fazy kontrolowanej placebo badania *SELECT-AXIS I* oraz badań dla komparatorów:
 - dla UPA okres obserwacji wynosił maksymalnie 14 tygodni;
 - dla ADA okres obserwacji wynosił 12 tygodni w badaniach *ATLAS* i *DANISH* oraz 16 tygodni w badaniu *COAST-V*;
 - dla CER okres obserwacji dla badania *RAPID-axSpA* wynosił 12 tygodni;
 - dla ETA okres obserwacji wynosił 12 tygodni w badaniach *van der Heijde 2006*, *Calin 2004*, *Davis 2003*, *Barkham 2010* i *SPINE* oraz 16 tygodni w badaniu *Gorman 2002*;

¹⁰⁷nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja ≥ 1 NLPZ stosowanego w najwyższej tolerowanej dawce podczas ≥ 30 dni ciągłej terapii lub nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja ≥ 2 NLPZ stosowanych każdy w ciągu ≥ 2 tygodni.

- dla GOL okres obserwacji dla badania *GO-RAISE* wynosił 14 tygodni;
- dla INF okres obserwacji wynosił 12 tygodni w badaniach *Braun 2002* i *ASSERT*;
- dla SEK okres obserwacji wynosił 16 tygodni w badaniach *MEASURE 2* i *MEASURE 4*.

Równocześnie należy zaznaczyć, że w przypadku wskazanych leków czas trwania okresu obserwacji nie może być identyczny gdyż według odpowiednich ChPL w ZZSK dla UPA odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 16 tygodni leczenia, dla ADA, CER, ETA, w ciągu 12 tygodni leczenia, dla GOL po 12-14 tygodniach, dla INF po 6 tygodniach, a dla SEK po 16 tygodniach leczenia;

- na podstawie dostępnych danych nie było możliwe porównanie oceny skuteczności UPA i komparatorów dla okresu obserwacji dłuższego niż 12-16 tygodni ze względu na brak danych dla wspólnej referencji (PLC) dla dłuższego okresu obserwacji. W większości badań włączonych do analizy po określonym czasie chorzy przechodzili z fazy kontrolowanej placebo do fazy otwartej, w której wszyscy uczestnicy badania otrzymywali substancje czynną. Należy jednak mieć na uwadze, że prowadzenie długoterminowych badań z udziałem ramienia PLC jest problematyczne ze względów etycznych;
- jednym ze źródeł heterogeniczności badania *SELECT-AXIS 1* oraz badań dla komparatorów w zakresie charakterystyki populacji było wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF. W badaniach *RAPID-axSpA*, *MEASURE 2* i *MEASURE 4* włączono chorych stosujących uprzednio inhibitory TNF, natomiast w pozostałych badaniach stosowanie leków z tej grupy stanowiło kryterium wykluczenia. Należy jednak zauważyć iż w badaniu *RAPID-axSpA* wśród chorych z ZZSK wcześniejszą ekspozycję na inhibitor TNF odnotowano jedynie u około 17% chorych w grupie CER 200 mg, 16% chorych w grupie CER 400 mg i 28% chorych w grupie PLC, w badaniu *MEASURE 2* u około 61% w grupie SEK 150 mg, 62% chorych w grupie SEK 75 mg i 61% chorych w grupie PLC nie zastosowano uprzednio żadnego inhibitora TNF a w badaniu *MEASURE 4* zdecydowana większość chorych włączonych do badania (72,3%) nie stosowała uprzednio inhibitorów TNF;
- w badaniu *DANISH* (*Pedersen 2016*) w przypadku danych demograficznych zidentyfikowano rozbieżność w odsetkach podanych przez autorów publikacji a wynikających z obliczeń samodzielnych, przyczyna tych rozbieżności nie jest znana.

Ponadto nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat kryteriów wykluczenia z tego badania;

- w badaniu *Barkham 2010* nie przedstawiono danych na temat utraty chorych, co może wpływać na wiarygodność wyników z tego badania;
- zależnie od punktu końcowego, przedstawione w raporcie wyniki NMA były do pewnego stopnia ograniczone przez niedostatek dostępnych danych z badań klinicznych u chorych z ZZSK (mała liczba włączonych badań dla danego komparatora np. dla CER lub brak prezentacji danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia). Dlatego też wyniki NMA należy rozpatrywać z ostrożnością;
- w ramach NMA nie była wykonywana analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt, iż metaanaliza sieciowa nie jest odpowiednim narzędziem oceny profilu bezpieczeństwa m.in. ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach (różnice są przyczyną braku homogeniczności ramion PLC – różna ekspozycja na lek może skutkować fałszywymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa). W związku z powyższym w analizie wykonano porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab) na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych. W ramach uzupełnienia oceny bezpieczeństwa przedstawiono także (jedynie poglądowo) wyniki prostego zestawienia danych z badania dla UPA i badań włączonych do analizy dla komparatorów. Zestawienie przeprowadzono jedynie dla głównych kategorii zdarzeń rozpatrywanych w ramach oceny bezpieczeństwa (zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane);
- ograniczeniem NMA jest heterogeniczność skal stosowanych do oceny efektu terapeutycznego, tzn. stosowanie skali (NRS 0-10 jednostek, VAS 0-10 cm lub 0-100 mm). Skale te można jednak uznać za porównywalne (po odpowiednim przeliczeniu wyników w mm na cm);
- nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych wyników NMA dla porównawczej oceny jakości życia dla UPA względem komparatorów (na podstawie średniej zmiany wyniku ASQoL). Z uwagi na niewielką liczbę badań dla których dostępne były dane dla tego punktu końcowego, w ramach NMA uzyskano bardzo szerokie przedziały

wiarygodności co uniemożliwiało interpretację uzyskanych wyników. W związku z tym odstąpiono od prezentacji wyników m.in. dla tego punktu¹⁰⁸.

12. Podsumowanie i wnioski końcowe

12.1. Porównanie UPA względem leków biologicznych na podstawie NMA

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z aktywnymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Metaanaliza sieciowa umożliwia jednoczesne porównywanie wielu interwencji. NMA łączy bowiem dowody bezpośrednie i pośrednie, aby wzmocnić wnioskowanie dotyczące względnych skutków leczenia. W toku realizacji projektu przeprowadzono metaanalizę sieciową, której celem było oszacowanie różnic między UPA a komparatorami w odniesieniu do skuteczności leczenia u dorosłych chorych na ZZSK. Wyniki NMA dotyczyły porównania UPA względem leków wskazanych w *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako komparatory (tj. SEK (komparator główny) oraz ADA, CER, ETA, INF, GOL (komparatory techniczne)).

W ramach NMA nie była wykonywana analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt, iż metaanaliza sieciowa nie jest odpowiednim narzędziem oceny profilu bezpieczeństwa m.in. ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach (różnice są przyczyną braku homogeniczności ramion PLC – różna ekspozycja na lek może skutkować fałszywymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa). Dlatego też przeprowadzono porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab) na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.

████████████████████

¹⁰⁸ Podjęto próbę wykonania NMA dla średniej zmiany wyniku ASQoL względem wartości początkowych, częstości występowania zmniejszenia wartości ASDAS o $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości początkowej, średniej zmiany wyniku BASFI względem wartości początkowych i średniej zmiany wyniku BASMI względem wartości początkowych. Jednak z uwagi na niewielką liczbę badań dla których dostępne były dane dla wymienionych punktów końcowych, w ramach NMA uzyskano bardzo szerokie przedziały wiarygodności co uniemożliwiało interpretację uzyskanych wyników. W związku z tym odstąpiono od prezentacji w ramach raportu wyników dla wskazanych punktów końcowych.



Ocena bezpieczeństwa

Porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab) przeprowadzone na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych, wskazuje, że wśród chorych stosujących UPA, odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w ChPL wśród chorych stosujących UPA (w porównaniu do komparatorów) nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych w kategoriach takich jak nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia serca, zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

W przypadku zakażeń i zarażeń pasożytniczych, podczas stosowania UPA bardzo często odnotowano występowanie jedynie zakażeń górnych dróg oddechowych. Natomiast wśród chorych przyjmujących pozostałe leki raportowano (oprócz zakażeń górnych dróg oddechowych) bardzo często występujące zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne, zakażenia dolnych dróg oddechowych czy zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem *herpes*). W przypadku zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, u chorych przyjmujących inne leki biologiczne odnotowywano m.in. zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, astmę, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wodnisty wyciek z nosa, śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie

opłucnej, wysięk opłucnowy, zwłóknienie płuc. Chorych przyjmujących UPA dotyczył jedynie kaszel (często). Wśród zaburzeń ogólnych u chorych stosujących UPA raportowano natomiast gorączkę (często), zaś w przypadku komparatorów zgłaszano odczyn w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, dreszcze, obrzęk, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca czy przetoki.

W ramach uzupełnienia oceny bezpieczeństwa przedstawiono również poglądowo wyniki prostego zestawienia danych z badania dla UPA i badań dla komparatorów dotyczących głównych kategorii zdarzeń rozpatrywanych w ramach oceny bezpieczeństwa (zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane). W badaniu *SELECT-AXIS I* w czasie 14 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących UPA. W przypadku komparatorów dla większości leków w analizowanym okresie obserwacji także nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. W czasie 14 tygodni okresu obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1,1% chorych stosujących UPA. W przypadku komparatorów w czasie 12-24 tygodni obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u od 0% chorych w przypadku badania *Barkham 2010* do 8,8% u chorych stosujących INF 5 mg/kg i.v. w badaniu *Braun 2002*. W czasie 14 tygodni okresu obserwacji zdarzenia niepożądane u chorych stosujących UPA wystąpiły u 62,4% chorych. Zdarzenia niepożądane w przypadku komparatorów odnotowano u od 48,9% chorych w grupie stosującej ADA 40 mg s.c./EOW w badaniu *COAST-V* do 95% chorych przyjmujących ETA 25 mg s.c./2xtydz. w badaniu *Barkham 2010*.

12.2. Porównanie UPA±BSC względem PLC±BSC

Poza wynikami NMA wykonanej w celu porównania interwencji badanej z komparatorami w raporcie uwzględniono wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *SELECT-AXIS I* (publikacja *van der Heijde 2019*, abstrakty konferencyjne *van der Heijde 2019a*, *Kiltz 2020*¹⁰⁹, *Deodhar 2020a*) na podstawie którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo UPA względem PLC¹¹⁰ u chorych na ZZSK. W obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające tj. ksLMPCh (sulfasalazyna, leflunomid, metotreksat,

¹⁰⁹ Analiza *post-hoc*

¹¹⁰ W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla UPA±BSC vs PLC±BSC

hydroksychlorochina) lub doustne glukokortykoidy, leki przeciwbólowe i NLPZ. W raporcie uwzględniono także dane przedstawione w dokumencie *EMA 2020*.

Ocena skuteczności

Pierwszorzędowy punkt końcowy tj. odpowiedź ASAS40 odnotowano po 14 tygodniach leczenia istotnie statystycznie częściej w grupie UPA (51,6%) niż w grupie PLC (25,5%). Niska wartość parametru NNT wynosząca 4 świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Znamiennie korzystny wpływ UPA na częstość występowania odpowiedzi ASAS40 wykazano także w przypadku podgrupy chorych, u których czas trwania objawów wynosił >5 i <10 lat (UPA ok. 57% vs PLC ok. 27%) oraz ≥10 lat (UPA ok. 47% vs PLC ok. 21%), w podgrupie chorych z zapaleniem przyczepów ścięgnistych w wywiadzie (UPA ok. 48% vs PLC ok. 27%) oraz w podgrupie chorych, którzy nie stosowali równocześnie ksLMPCh (UPA ok. 54% vs PLC ok. 23%).

Istotną statystycznie przewagę UPA nad PLC wykazano w badaniu również w przypadku częstości występowania odpowiedzi ASAS20, częściowej remisji choroby wg ASAS czy występowania dobrego stanu zdrowia (ASAS HI ≤5).

Wyniki dla fazy przedłużonej wskazują że wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii UPA odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 zwiększa się (do 85% chorych). Podobne wnioski uzyskano analizując dane dotyczące częstości występowania remisji częściowej (40-46% chorych po 64 tygodniach terapii UPA).

Wyniki przedstawione w badaniu wskazują iż po 14 tygodniach leczenia w grupie stosującej UPA częstość występowania niskiej aktywności choroby (wynik ASDAS <2,1 pkt), nieaktywnej choroby (wynik ASDAS <1,3 pkt), istotnej klinicznie poprawy (zmniejszenie wyniku ASDAS o ≥1,1 pkt względem wartości początkowej) oraz znacznej poprawy tj. zmniejszenie wyniku ASDAS o ≥2,0 pkt względem wartości początkowej była większa niż w grupie kontrolnej (w każdym z punktów wskazanych powyżej różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy UPA). Co więcej odsetek chorych, u których wystąpiła poprawa wyniku BASDAI o co najmniej 50% w porównaniu do wartości początkowej w 14. tygodniu badania także był istotnie statystycznie wyższy w grupie stosującej UPA niż w grupie otrzymującej PLC (odpowiednio 45% vs 23%).

Należy zauważyć iż według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Deodhar 2020a* choroba nieaktywna po 64 tygodniach terapii UPA wystąpiła aż u 34-42% chorych

(zależnie od metody analizy danych) a odpowiedź BASDAI50 po 64 tygodniach terapii UPA wystąpiła aż u 70-82% chorych (zależnie od metody analizy danych).

Analiza zmiany aktywności choroby względem wartości początkowych wg ASDAS i BASDAI po 14 tygodniach terapii wykazała znamienne statystycznie większe zmniejszenie aktywności u chorych leczonych UPA w porównaniu z PLC. Wykazano także istotnie korzystny wpływ UPA na zmianę nasilenia bólu kręgosłupa, zmianę nasilenia bólu/obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy czy biodra, zmianę w ocenie stanu zapalnego oraz zmianę czasu trwania porannej sztywności stawów.

W ramach badania *SELECT-AXIS I* oceniano również zmianę wyniku w skali BASFI służącą do pomiaru poziomu sprawności/funkcjonowania chorego. Na podstawie analizy wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami w odniesieniu do zmiany wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych (w grupie leczonej UPA zaobserwowano obniżenie się wartości BASFI o 2,29 pkt, z kolei w grupie stosującej PLC zaobserwowano obniżenie się wartości BASFI o 1,30 pkt). Wykazano także istotną statystycznie różnicę między grupami w odniesieniu do zmiany wyniku w skali BASMI (służącej do oceny ruchomości kręgosłupa) względem wartości początkowych, jednak wg autorów badania nie spełniono kryteriów istotności statystycznej w ramach analizy z wykorzystaniem procedury Hochberga.

Jakość życia oceniano w badaniu *SELECT-AXIS I* na podstawie kwestionariusza ASQoL. Po 14 tygodniach terapii, istotnie statystycznie częściej występowała poprawa wyniku wg kwestionariusza ASQoL o ≥ 3 pkt względem wartości początkowej w grupie stosującej UPA w porównaniu z grupą chorych otrzymujących PLC (ok. 61% vs 43%). Analiza zmian wyniku ASQoL po 14 tygodniach terapii wg autorów badania nie wykazała jednak istotnej statystycznie różnicy w poprawie wyniku względem wartości początkowych pomiędzy grupami gdyż nie spełniono kryteriów istotności statystycznej w ramach analizy kontrolowanej liczebnością z wykorzystaniem procedury Hochberga.

Średnia zmiana wyniku ASAS HI po 14 tygodniach leczenia była większa w grupie badanej niż kontrolnej, ale w badaniu nie wykonano oceny ponieważ dla części punktów końcowych umieszczonych wyżej w rankingu w ramach procedury Hochberga nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Korzystny wpływ UPA wykazano w badaniu w odniesieniu do pozostałych ocenianych parametrów tj. stężenia hs-CRP, wyniku kwestionariusza WPAI służącego do oceny produktywności chorych i stopnia pogorszenia aktywności (w tym przypadku różnica między

grupami była nieistotna statystycznie), oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC MRI, oceny nasilenia aktywności choroby przez chorego oraz nasilenia bólu pleców.

Ocena bezpieczeństwa

W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (do 64 tygodnia badania). Działania niepożądane (zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia z uzasadnioną możliwością powiązania z badanym lekiem) zaistniałe podczas leczenia zostały odnotowane u 29,0% chorych stosujących upadacytynib oraz 18,1% chorych otrzymujących placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Nie stwierdzono także istotnie statystycznych różnic między grupami w częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. Również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu *SELECT-AXIS 1* nie różniła się istotnie statystycznie między grupami.

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano także w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia ogółem. W ramach poszczególnych kategorii jedynie zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych UPA niż chorych otrzymujących PLC. W pozostałych przypadkach nie odnotowano znamienych statycznie różnic między grupami.

W grupie chorych kontynuujących stosowanie UPA przez 64 tygodnie również nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zakażenia. Nie zarejestrowano także żadnego przypadku aktywnej gruźlicy, MACE, VTE, perforacji przewodu pokarmowego, zaburzeń w funkcjonowaniu nerek, rabdomiolizy czy zmniejszenia stężenia hemoglobiny o ≥ 3 . stopniu nasilenia.

12.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa UPA

Dokumenty odnalezione na stronie EMA i FDA wskazują, że leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ może wiązać się ze zwiększeniem częstości występowania:

- ciężkich zakażeń i gruźlicy;
- reaktywacji zakażeń wirusowych;
- nowotworów złośliwych oraz raka skóry niebędącego czerniakiem;
- nieprawidłowości hematologicznych;

- zaburzeń sercowo-naczyniowych;
- zwiększeniem parametrów lipidowych i aktywności aminotransferaz wątrobowych;
- żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.





Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, nudności, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi i kaszel. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia.

12.4. Ocena stosunku korzyści do zagrożeń

Jak wskazano w dokumencie *EMA 2020* do ważnych potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Rinvoq™ należą: nowotwory złośliwe i polekowe uszkodzenie wątroby. Wśród ważnych zidentyfikowanych zagrożeń w dokumencie *EMA 2020* wskazano zakażenia oportunistyczne i zakażenie wirusem *Herpes Zoster*.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rinvoq™ w leczeniu aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie **oceniono jako korzystny.**

12.5. Wnioski

Z uwagi na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących UPA względem wybranych komparatorów, w analizie przedstawiono wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA vs ADA, CER, ETA, INF, GOL, SEK w leczeniu ZZSK u dorosłych na podstawie NMA. 




Dodatkowo, wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *SELECT-AXIS I* potwierdzają istotnie statystycznie korzystny wpływ UPA na częstość występowania odpowiedzi ASAS40, częściowej remisji choroby, istotnej klinicznie poprawy aktywności choroby wg ASDAS, poprawy wyniku BASDAI o co najmniej 50% w porównaniu do wartości początkowej czy poprawy wyniku jakości życia wg kwestionariusza ASQoL. W ramach oceny bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdecydowanej

większości zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia. Wg EMA stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rinvoq™ w leczeniu aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie jest korzystny.

Biorąc pod uwagę powyższe informację oraz występującą niezaspokojoną potrzebę medyczną w rozpatrywanej populacji docelowej **zasadnym jest stosowanie leku Rinvoq™ w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych chorych na ZZSK.**

13. Dyskusja

Osiowa spondyloartropatia jest przewlekłą, postępującą chorobą charakteryzującą się zapalnym bólem pleców, ograniczoną ruchomością kręgosłupa, zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz obwodowymi objawami stawowymi i pozastawowymi. Osiowa spondyloartropatia obejmuje zarówno osiową spondyloartropatię z objawami radiograficznego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych (zwaną również zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa), jak i nieradiograficzną osiową spondyloartropatię u chorych bez wystarczających dowodów radiograficznego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych. Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa najczęściej rozwija się między 17. a 35. rokiem i dotyczy około 0,3-0,5% populacji europejskiej. Postępujący, przewlekły stan zapalny obejmujący powierzchnie stawów, więzadeł i ścięgien kręgosłupa oraz stawów krzyżowo-biodrowych, prowadzi do skostnień i ograniczeń ruchomości, czego następstwem jest możliwość rozwoju niepełnosprawności oraz negatywny wpływ na funkcjonowanie chorego w aspekcie społecznym (utrudnienie relacji z innymi ludźmi), emocjonalnym (zdolność wyrażania emocji, intensywność), a w szczególności zawodowym (ograniczenie funkcjonowania i zmniejszenie produktywności) [van der Heijde 2019].

Obecnie dostępne terapie stosowane w pierwszej linii obejmują niesteroidowe leki przeciwzapalne. W przypadku chorych z utrzymującą się, aktywną chorobą, gdy NLPZ są nieskuteczne, przeciwwskazane lub źle tolerowane, w drugiej linii terapii zaleca się przede wszystkim terapię inhibitorami TNF. Dostępne opcje leczenia w ZZSK są ograniczone gdyż w przeciwieństwie np. do ŁZS (łuszczycowe zapalenie stawów) czy RZS konwencjonalne LMPCh czy kortykosteroidy są nieskuteczne w leczeniu objawów osiowych. Niemniej jednak u pewnej grupy chorych leczenie podstawowe z wykorzystaniem inhibitorów TNF jest nieskuteczne i dochodzi do postępu choroby. W czasie terapii inhibitorami TNF udaje się osiągnąć odpowiedź ASAS40 u około 50% chorych a remisja występuje u jeszcze mniejszego odsetka chorych (15-20%). Skutkuje to koniecznością wprowadzenia do terapii nowych leków o innym mechanizmie działania. Przy niepowodzeniu terapii zalecana jest zmiana na inny inhibitor TNF bądź zastosowanie inhibitora interleukiny 17 (IL-17). Pomimo wprowadzenia leczenia z zastosowaniem inhibitorów IL-17 niezaspokojona potrzeba medyczna w ZZSK pozostaje wysoka. Inhibitory TNF czy IL-17 nie mogą być stosowane u wszystkich chorych m.in. z uwagi ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej, reakcji w miejscu podania, niewydolności serca czy chorób demielinizacyjnych. Co więcej skuteczne opcje leczenia doustnego inne niż niesteroidowe leki przeciwzapalne w rozpatrywanym wskazaniu są nieliczne a ZZSK

występuje najczęściej u osób młodych. W związku z tym dostęp do skutecznej terapii podawanej w wygodnej formie tabletek może być szczególnie ważny w tej grupie chorych i może przekładać się na większe stosowanie się chorych do zaleceń [van der Heijde 2019, EMA 2020].

Leki biologiczne są obecnie w Polsce refundowane w ramach *Programu lekowego B.36*, u chorych z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie oraz z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia. We wnioskowanym wskazaniu dostępne są: ADA, CER, ETA, GOL, INF oraz SEK. Większość dostępnych leków należy zatem do grupy inhibitorów TNF-alfa (SEK należy do grupy inhibitorów interleukiny).

Inhibitory JAK stanowią nową klasę terapeutyczną w leczeniu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym i są one wskazane w leczeniu m.in. RZS, ŁZS czy WZJG. Aktywacja szlaków JAK inicjuje ekspresję cytokin, chemokin i innych cząsteczek, które ułatwiają transport leukocytów i proliferację komórek, co przyczynia się do zaburzeń zapalnych i autoimmunologicznych. Przedmiotem niniejszej analizy jest upadacytynib – selektywny inhibitor JAK1. Ostatnie dane wskazują, że selektywna inhibicja JAK1 może skutkować wtórną inhibicją TNF-alfa czy IL-12 [van der Heijde 2019, EMA 2020]. Upadacytynib stanowi technologię medyczną o udowodnionej, wysokiej skuteczności, pozwalającą na poszerzenie obszaru terapeutycznego leczenia chorych na ZZSK o lek o innowacyjnym mechanizmie działania, przez co będący kluczowy w rozwoju ważnych obszarów zdrowia publicznego. Jako inhibitor JAK charakteryzuje się on odmiennym mechanizmem terapeutycznym od biologicznych LMPCh, co może być istotne w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów TNF-alfa. Obecnie upadacytynib nie jest finansowany ze środków publicznych w rozpatrywanym wskazaniu. Proponowanie rozszerzenie *Programu lekowego* obejmuje finansowanie upadacytynibu w leczeniu aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych.

W wyniku I etapu przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań pierwotnych, w których porównywano by skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej

interwencji względem komparatorów wskazanych w ramach kryteriów włączenia, zdefiniowanych zgodnie ze schematem PICOS. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Metaanaliza sieciowa umożliwia jednocześnie porównywanie wielu interwencji. NMA łączy bowiem dowody bezpośrednio i pośrednio, aby wzmocnić wnioskowanie dotyczące względnych skutków leczenia. W toku realizacji projektu przeprowadzono metaanalizę sieciową, której celem było oszacowanie różnic między UPA a komparatorami w odniesieniu do skuteczności leczenia u dorosłych chorych na ZZSK. Wyniki NMA dotyczyły porównania UPA względem leków wskazanych w *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako komparatory (tj. ADA, CER, ETA, INF, GOL, SEK).

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do NMA. W ramach NMA analizowano dane dla 12 i 14 tygodni okresu obserwacji dla UPA (odpowiednio analiza podstawowa i wrażliwości) oraz 12-16 tygodni obserwacji dla komparatorów. W przypadku NMA jedną z kluczowych kwestii decydujących o wiarygodności uzyskanych wyników jest homogeniczność badań włączonych do analizy. Uznano iż można wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności włączonych badań a zaobserwowane rozbieżności należy traktować wyłącznie jako ograniczenie analizy. Tym samym w opinii analityków nie ma przesłanek do odstąpienia od przeprowadzenia NMA. Nie są one bowiem na tyle istotne, aby mogły stanowić podstawę do odstąpienia od NMA.

Wszystkie włączone badania były randomizowane i podwójnie zaślepienie. Dotyczyły one porównań względem PLC. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad grupą PLC (ang. *superiority*)¹¹¹. Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. W badaniach włączonych do NMA uczestniczyli chorzy dorośli a większość populacji stanowili mężczyźni. Dodatkowo w badaniach w których dostępne były dane dotyczące rasy, wskazują one iż większość chorych stanowiły osoby rasy białej.

Kryterium włączenia chorych w zdecydowanej większości włączonych badań stanowiło rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich¹¹². U chorych uczestniczących w badaniach

¹¹¹ Dodatkowo w badaniu *van der Heijde 2006* rozpatrywano hipotezę *non-inferiority*, która dotyczyła określenia czy etanercept w dawce 50 mg raz w tygodniu jest nie mniej skuteczny niż etanercept w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu

¹¹² W badaniu *RAPID-axSpA* uczestniczyli dorośli chorzy zarówno z ZZSK jaki i nr-axSpA ale w ramach niniejszej analizy uwzględniono dane z tego badania jedynie dla chorych z ZZSK

włączonych do analizy występowała aktywna postać choroby. Ograniczeniem analizy jest fakt iż populacja badana w badaniach włączonych do NMA jest szersza niż wnioskowana zdefiniowana zgodnie z *Programem lekowym B.36*. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono opublikowanych badań dla populacji odpowiadającej dokładnie kryteriom włączenia do *Programu lekowego* dlatego włączono badania dla populacji szerszej.

W wyniku przeszukiwania głównych medycznych baz danych odnaleziono dla wnioskowanej interwencji 1 wysokiej jakości, duże, randomizowane, podwójnie zaślepienie międzynarodowe badanie kliniczne. W randomizowanym badaniu klinicznym *SELECT-AXIS I* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo UPA w dawce 15 mg stosowanego raz dziennie względem PLC u chorych na ZZSK. Średnia wieku chorych w badaniu wynosiła 45,4 lat, średni czas trwania objawów choroby wynosił 14,4 lata a średni czas od rozpoznania 6,9 lat. Większość chorych w badaniu stanowili mężczyźni, dominowała rasa biała i u około 76% chorych stwierdzono pozytywny wynik HLA-B27. Chorzy w obu grupach byli ogółem zrównoważeni pod kątem danych demograficznych. Początkowy wynik bólu pleców oraz wskaźnik BASDAI wskazują iż w badaniu uczestniczyli chorzy z aktywną postacią ZZSK. U wszystkich chorych (z wyjątkiem 1 chorego z przeciwwskazaniami) uprzednio zastosowano NLPZ-y.

Metodyka badania *SELECT-AXIS I* była uznana przez EMA za akceptowalną, a kryteria włączenia i wykluczenia chorych odpowiadały populacji wskazanej we wniosku o dopuszczenie leku do obrotu. Pierwszorzędowy punkt końcowy wybrany w badaniu odpowiada zalecanemu w *Wytycznych EMA odnośnie prowadzenia badań klinicznych w ZZSK*. Co więcej jak podkreślono w dokumencie EMA wartością badania jest ocena wielu drugorzędowych punktów końcowych odnoszących się do mobilności kręgosłupa (BASMI), jakości życia (ASQoL), uszkodzeń strukturalnych (SPARCC MRI) czy zapalenia przyczepów ścięgniastych (MASSES). W badaniu zastosowano procedurę testowania wielokrotnego dla pierwszorzędowego punktu końcowego i 10 kluczowych punktów drugorzędowych. W dokumencie EMA wskazano, że zastosowana procedura zapewnia silną kontrolę wskaźnika błędów typu I na poziomie 0,05. W opinii CHMP metody analizy statystycznej stosowane w badaniu *SELECT-AXIS I* są akceptowalne. Co więcej w badaniu terapia ratunkowa nie była

dozwolona przed 16 tygodniem dlatego też nie mogła ona wpływać na ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych badanie *SELECT AXIS I* dla analizowanej interwencji jest poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją (podtyp IIA), w której przedstawiono szczegółowy opis randomizacji chorych do poszczególnych grup terapeutycznych oraz zastosowano próbę z podwójnym zaślepieniem. Wiarygodność badania oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. We wszystkich rozpatrywanych domenach ryzyko błędu oceniono jako niskie. Liczba chorych uczestniczących w badaniu jest znaczna (ponad 90 osób w grupie). Uznano więc iż badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. Badanie zostało ocenione na 5 z 5 możliwych do uzyskania punktów w skali Jadad, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej. W przypadku badań dla komparatorów, wszystkie sklasyfikowano jako podtyp IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych. Większość badań zostało ocenione na 4 lub 5 z 5 możliwych do uzyskania punktów w skali Jadad, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej, tylko dwa badania uzyskały niższy wynik w skali Jadad (*Barkham 2010 2/5* i *van der Heijde 2006 3/5*). Wyniki analizy zostały oparte wyłącznie na badaniach eksperymentalnych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, w związku z czym stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest stosunkowo wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako niska, ponieważ w raporcie dla uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z badań eksperymentalnych. Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne.

Dowodów dotyczących skuteczności leczenia upadacytynibem we wnioskowanej populacji chorych dostarczyły wyniki badania *SELECT AXIS I*. **Skuteczność interwencji względem komparatora oceniono w badaniu włączonym do analizy za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych.** Należy zauważyć, iż punkty końcowe analizowane w ramach niniejszej analizy są zgodne z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych klinicznych i w dokumencie wydanym przez EMA. Co więcej stosowano ustalone i zwalidowane narzędzia oceny tj. kryteria ASAS. Kryteria odpowiedzi ASAS40 są preferowanym pierwszorzędowym punktem końcowym. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. wskaźnik ASDAS

służący do oceny aktywności choroby i sprawności fizycznej, ASAS-HI stosowany przez chorych, zaprojektowany do oceny funkcjonowania, niepełnosprawności i zdrowia, wskaźnik BASDAI, który obejmuje ocenę przez chorych zmęczenia, bólu osiowego (kręgosłupa) i stawów obwodowych, miejscowej tkliwości i sztywności porannej (zarówno stopień sztywności, jak i czas, w którym sztywność się utrzymuje), wskaźnik BASMI który jest złożoną miarą ruchomości kręgosłupa i funkcji stawu biodrowego, CRP będący ważnym czynnikiem dla ustalenia obecności aktywnej choroby. W badaniu analizowano także odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną mierzony przez poprawę o co najmniej 50% w stosunku do wyniku wyjściowego w BASDAI, uważany za przydatny do oceny klinicznej korzyści leczenia. W analizie uwzględniono także wpływ UPA na produktywność w pracy. Wydajność w pracy jest związana z ogólnymi wynikami zdrowotnymi w ZZSK. Ocenę jakości życia w analizowanej populacji chorych przeprowadzono na podstawie kwestionariusza ASQoL. ZZSK przyczynia się do pogorszenia ogólnego funkcjonowania chorych, ich relacji społecznych czy możliwości wykonywania codziennych czynności. Dlatego ocena jakości życia jest kluczowa w rozpatrywanym problemie zdrowotnym.

Należy zauważyć iż głównym punktem końcowym w badaniu *SELECT-AXIS I* dla UPA była odpowiedź ASAS40, która jest węższym punktem końcowym w porównaniu z kryteriami odpowiedzi ASAS20 stosowanymi często jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach dla komparatorów. Należy to wziąć pod uwagę przy interpretacji wyników NMA.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, odpowiedź ASAS40 w 14 tygodniu (52% chorych w grupie upadacytynibu w porównaniu z 26% chorych w grupie placebo), a także kilka drugorzędowych punktów końcowych, odzwierciedlających istotną poprawę aktywności choroby (częściowa remisja ASAS, BASDAI50, ASDAS), poprawę w funkcjonowaniu chorych (BASFI) i wyników oceny objawów zapalenia na podstawie MRI (SPARCC MRI). Inne drugorzędowe punkty końcowe kontrolowane pod względem liczebności, mimo że nie spełniły kryteriów istotności statystycznej wg procedury analizowanej przez autorów badania, to wykazały numeryczną poprawę (w zakresie ASQoL, BASMI, MASES i ASAS HI), w grupie stosującej upadacytynib w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($p < 0,05$). Jedynie w przypadku WPAI nie stwierdzono różnic między grupami. Jak podkreślono w dokumencie *EMA 2020* przy zastosowaniu innej procedury testowania wielokrotnego wyniki te mogły być istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Ponadto, na uwagę zasługuje fakt, że w przypadku grupy chorych leczonych UPA odpowiedź na leczenie dla złożonych ocen ASAS40 i ASDAS i ich poszczególnych domen aktywności

choroby, w tym bólu pleców, wystąpiła szybko, bo po zaledwie 2 tygodniach terapii i konsekwentnie utrzymywała się do 14 tygodnia. Wyniki dla UPA w zakresie łagodzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa są dodatkowo wspierane przez znaczne zmniejszenie aktywnego stanu zapalnego w badaniu MRI zarówno kręgosłupa, jak i stawów krzyżowo-biodrowych. Wyniki te świadczą o dużej skuteczności analizowanej interwencji.

Analiza bezpieczeństwa UPA względem PLC, nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami, zarówno w przypadku częstości występowania zgonów (po 64 tygodniach terapii UPA nie odnotowano żadnego zgonu), częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak i zdarzeń i działań niepożądanych (zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia z uzasadnioną możliwością powiązania z badanym lekiem) zaistniałych podczas leczenia. W wyniku oceny bezpieczeństwa w badaniu *SELECT-AXIS I* nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa względem tych które przedstawiono w innych badaniach dla UPA np. w RZS. Nie zgłoszono w badaniu *SELECT-AXIS I* w grupie UPA zdarzeń szczególnego zainteresowania tzn. ciężkich zakażeń, nowotworów złośliwych innych niż czerniak, chłoniaków, perforacji żołądkowo-jelitowe, aktywnej gruźlicy, dysfunkcji nerek, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych czy zgonu. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły bardzo rzadko (ogółem u 1% chorych), podobnie jak zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (2% chorych). Jedynym zdarzeniem niepożądany występującym istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej UPA w porównaniu do grupy otrzymującej PLC po 14 tygodniach terapii, było zwiększenie aktywności CPK, przy czym podwyższenie to nie przekroczyło $4,0 \times \text{GGN}$ i było bezobjawowe we wszystkich zgłoszonych przypadkach, a większość była odwracalna bez przerwania stosowania UPA.

Chociaż wyniki dla UPA są ograniczone gdyż pochodzą tylko z 1 badania klinicznego to jak wskazano w dokumencie EMA 2020 w opinii CHMP informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa dla UPA mogą być ekstrapolowane z innych zatwierdzonych wskazań dla UPA np. z RZS. Dodatkowo w ramach analizy przeprowadzono porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów na podstawie ich Charakterystyk Produktów Leczniczych, które wskazuje, że wśród chorych stosujących UPA, odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu. Na podstawie powyższych danych należy zatem uznać, że profil bezpieczeństwa upadacytynibu jest korzystny.

W ramach uzupełnienia oceny bezpieczeństwa przedstawiono również poglądowo wyniki prostego zestawienia danych z badania dla UPA i badań dla komparatorów dotyczących głównych kategorii zdarzeń rozpatrywanych w ramach oceny bezpieczeństwa (zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane). W badaniu *SELECT-AXIS I* w czasie 14 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących UPA. W przypadku komparatorów dla większości leków w analizowanym okresie obserwacji także nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. W czasie 14 tygodni okresu obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1,1% chorych stosujących UPA. W przypadku komparatorów w czasie 12-24 tygodni obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u od 0% chorych w przypadku badania *Barkham 2010* do 8,8% u chorych stosujących INF 5 mg/kg i.v. w badaniu *Braun 2002*. Zdarzenia niepożądane u chorych stosujących UPA wystąpiły u 62,4% chorych. W przypadku komparatorów odnotowano je u od 48,9% chorych w grupie stosującej ADA 40 mg s.c./EOW w badaniu *COAST-V* do 95% chorych przyjmujących ETA 25 mg s.c./2xtydz. w badaniu *Barkham 2010*.

Obecnie brak jest dostępnych danych dla fazy przedłużonej w formie pełnotekstowej publikacji gdyż badanie nie zostało zakończone. W raporcie uwzględniono wyniki dostępne dla fazy randomizowanej kontrolowanej PLC. Uwzględniono także dostępne wyniki dla fazy otwartej przedłużonej (do 64 tyg.) dla chorych kontynuujących stosowanie UPA. Dane te wskazują na korzystny wpływ UPA w zakresie skuteczności wraz z wydłużeniem czasu trwania badania oraz utrzymywanie się profilu bezpieczeństwa. W dokumencie *EMA 2020* podkreślono iż dla UPA zauważono iż plateau wydaje się być osiągnięte w 12.-14. tygodniu, dlatego wyniki długookresowe powinny wskazywać na dalszą poprawę efektów leczenia. Co więcej w opinii EMA wskaźnik odpowiedzi ASAS40 po 64 tygodniach u chorych kontynuujących stosowanie UPA jest znaczący (około 85%) i nie wydaje się by wynikał on z możliwości zastosowania terapii ratunkowej, gdyż dane dostępne dla daty odcięcia wskazują, że terapię ratunkową podano jedynie u 5 chorych kontynuujących terapię UPA [EMA 2020].

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno opracowanie wtórne, które włączono do analizy (*Lee 2020*). Wnioski autorów są spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Wykazano, że leczenie UPA z grupy inhibitorów JAK, jest skuteczne u chorych z aktywnym ZZSK, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na co najmniej 2 NLPZ. Zaprezentowane opracowanie należy uznać za dodatkowe źródło podkreślające korzyści wynikające ze stosowania upadacytynibu u chorych na ZZSK. W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz zakończono w przeglądzie w

październiku 2020 roku, należy podkreślić, że przegląd ten może nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji. Dlatego też zdecydowano o włączeniu do raportu badań pierwotnych.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono jeden rekord opisujący trwające badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Celem badania *SELECT AXIS 2* jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa upadacytyribu w porównaniu z placebo w zmniejszaniu objawów przedmiotowych i podmiotowych u dorosłych chorych z aktywną osiową spondyloartropatią, w tym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa oraz chorych na osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych, u których odpowiedź na biologiczne LMPCh jest niewystarczająca. Planowana data zakończenia badania to czerwiec 2023 r.

Na podstawie analizy dokumentów odnalezionych na stronie EMA stwierdzono korzystny stosunek korzyści do ryzyka dla leku Rinvoq™ w rozpatrywanej populacji docelowej. W dokumencie *EMA 2020* wskazano, że do ważnych zidentyfikowanych zagrożeń dla UPA należą zakażenia oportunistyczne i zakażenie wirusem *Herpes Zoster*. Z kolei do ważnych potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Rinvoq™ należą nowotwory złośliwe i polekowe uszkodzenie wątroby. Należy zauważyć iż producent leku zamieścił szczegółowe informacje w ChPL, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. W celu zapewnienia bezpieczeństwa i skutecznego stosowania leku Rinvoq™ w ChPL zawarto zalecenia i środki ostrożności kierowane zarówno do personelu medycznego jak i chorych (zalecono m.in. monitorowanie chorych pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacytyribem, monitorowanie aktywności enzymów, a u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry). Co ważne dane na temat stosowania leku Rinvoq™ są stale monitorowane. Zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z lekiem Rinvoq™ są starannie oceniane i podejmowane są czynności konieczne do zapewnienia bezpieczeństwa chorych [ChPL Rinvoq™]. **Co więcej, lek Rinvoq™ ma być finansowany w Polsce w ramach Programu lekowego co oznacza systematyczne monitorowanie leczenia.**

Podsumowując, w rozpatrywanej populacji chorych nadal występuje niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie dostępu chorych do skutecznych opcji terapeutycznych. Należy wziąć pod uwagę iż w przedstawionym w APD *Stanowisku PTR*¹¹³ wskazano iż choroby

¹¹³ Polskie Towarzystwo Reumatologiczne

zapalne stawów stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny. Łączna liczba chorych z chorobami zapalnymi stawów w Polsce może sięgać ok. 1 mln. Tymczasem dostęp do leczenia biologicznego w Polsce pozostaje jednym z najniższych, jeśli nie najniższym w Europie. Bardzo ważne jest aby chorzy w Polsce mogli być leczeni zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, co może pozwolić na uzyskanie i utrzymanie remisji u co raz większej liczby chorych, a w dłuższej perspektywie na dalsze ograniczanie pośrednich kosztów choroby. W opinii PTR zgodnie z aktualną wiedzą medyczną należy poszerzać dostęp chorych do kolejnych innowacyjnych terapii w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa.

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści płynące ze stosowania UPA u dorosłych chorych na ZZSK. Uzyskane wyniki były spójne – korzystny wpływ terapii UPA wykazano w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych, w tym poprawy obniżenia aktywności choroby, poprawy funkcjonowania czy poprawy jakości życia chorych. Co więcej UPA podawany jest w wygodnej formie tabletek co może być szczególnie ważne w chorych na ZZSK gdyż choroba dotyczy często osób młodych w wieku produkcyjnym.

Produkt leczniczy Rinvoq™ może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu populacji chorych. W związku z powyższym uznano, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych. Upadacytynib wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym wskazuje się na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej.

14. Załączniki

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

Tabela 51

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register</i>							
A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Program to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Subjects With Axial Spondyloarthritis	<u>ClinicalTrials.gov:</u> NCT04169373 <u>EudraCT Number:</u> 2019-003229-12	W trakcie rekrutacji	AbbVie	Eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepione, z kontrolą placebo, fazy III	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa upadacytynibu w porównaniu z placebo w zmniejszeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych u dorosłych chorych z aktywną ośmiową spondyloartropatią, w tym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa oraz chorych na ośmiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych, u których odpowiedź na bLMPCCh jest niewystarczająca	26 listopada 2019 r.	19 czerwca 2023 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 10.02.2021 r.

14.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie

Tabela 52.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase (przez Embase) [ab, ti, kw]	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	upadacitinib OR "ABT-494" OR Rinvoq OR "abt 494" OR abt494	308*	670^	161
#2	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"	n/d	23 283 828^^	17 026 345
#3	#1 AND #2	n/d	590	127
#4	[embase]/lim	n/d	339	n/d

*w tym w bazie CENTRAL 303, Cochrane Reviews 3, Cochrane Protocols 2

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 09.03.2021 r.

14.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – NMA

Tabela 53.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie pośrednie (NMA)

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(spondyloarthritis OR spondylarthritis OR spondylarthritides OR spondyloarthritides OR spondyloarthrosis OR spondylarthrosis OR spondyloarthropathy OR spondylitis OR spondilitis OR spine OR spinal OR vertebral)	594 609	44246	571 404

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#2	(ankylosing OR ankylosis OR ankylopoietica OR ankylating OR ankylopoietic OR ankylotic OR ankylosans OR rheumatoid)	167 808	19206	208 819
#3	#1 AND #2	27 698	2852	32 927
#4	("axial SpA" OR AxSpA OR "Bechterew Disease" OR "Bechterew's Disease" OR "Bechterews Disease" OR "Marie-Struempell Disease" OR "Marie Struempell Disease" OR "bekhterev disease" OR "morbus bechterew")	1 834	548	3 717
#5	#3 OR #4	28 223	2937	34 504
#6	(infliximab OR "MAb cA2" OR "monoclonal antibody cA2" OR Remicade OR Avakine OR Inflectra OR remsima OR revellax OR flixabi OR Zessly OR Renflexis OR "Infliximab-abda" OR "Infliximab-dyyb" OR "abp 710" OR abp710 OR avsoła OR "gp 1111" OR gp1111 OR "infliximab-axxq" OR "infliximab-qbtx" OR ixifi OR "pf 6438179" OR "pf 6438179" OR pf06438179 OR pf6438179 OR renflexis OR "ta 650" OR ta650)	15 755	2675	30 790 [^]
#7	(adalimumab OR humira OR amjevita OR D2E7 OR amgevita OR cyltezo OR imraldi OR solymbic OR exemptia OR fyzoclad OR hadlima OR halimatoz OR hefiya OR hulio OR idacio OR kromeya OR mabura OR raheara OR trudexa OR Hyrimoz OR LU200134 OR "adalimumab-adbm" OR "adalimumab-atto" OR "abp 501" OR abp501 OR abrilada OR "abt d2e7" OR abtd2e7 OR "adalimumab-adaz" OR "adalimumab-afzb" OR "adalimumab-bwwd" OR "adalimumab-fkjp" OR adaly OR amsparity OR "avt 02" OR avt02 OR "bat 1406" OR bat1406 OR "bax 2923" OR "bax 923" OR bax2923 OR bax923 OR "bcd 057" OR bcd057 OR "bi 695501" OR bi695501 OR "chs 1420" OR chs1420 OR cinnora OR "ct p17" OR ctp17 OR "da 3113" OR da3113 OR "dmb 3113" OR dmb3113 OR "fkb 327" OR fkb327 OR "gp 2017" OR gp2017 OR "hlx 03" OR hlx03 OR "ibi 303" OR ibi303 OR "lu 200134" OR "m 923" OR m923 OR "msb 11022" OR msb11022 OR "ons 3010" OR ons3010 OR "pf 06410293" OR "pf 6410293" OR pf06410293 OR pf6410293 OR qletli OR "sb 5" OR sb5 OR "zrc 3197" OR zrc3197)	9 659	3476	21 940 [^]
#8	(golimumab OR Simponi OR "CNTO 148" OR "CNTO-148" OR cnto148 OR "148, CNTO")	1 343	767	4 402 [^]
#9	(etanercept OR embrel OR Enbrel OR Erelzi OR Benepali OR "TNR-001" OR "TNR 001" OR TNR001 OR "TNTR-Fc" OR "Fusion Protein" OR "Etanercept-szzs" OR avent OR brezys OR "chs 0214" OR chs0214 OR enerceptan OR "enia 11" OR enia11 OR erelzi OR "etanercept-ykro" OR eticovo OR "gp 2015" OR "gp 2015c" OR gp2015 OR gp2015c OR "hd 203" OR hd203 OR infiniam OR "lbec 0101" OR lbec0101)	50 624	3809	61 943 [^]

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
	OR lifmior OR nepexto OR opinercept OR "sb 4" OR sb4 OR tunex OR "ylb 113" OR ylb113)			
#10	(secukinumab OR "ain 457" OR ain457 OR "ain-457" OR Cosentyx)	1 285	932	2 891 [^]
#11	(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" OR "Fab fragment")	8 630	1312	7 016 [^]
#12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	75 905	9629	99 107
#13	#5 AND #12	2 568	1091 ^{^^}	4 947
#14	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking)	1 638 020	n/d	1 866 380 ^{^^^}
#15	#13 AND #14	558	n/d	1 132
#16	embase/lim ¹¹⁴	n/d	n/d	76

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}trafienia w bazie CENTRAL (baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library)

^{^^^}dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 03.02.2021 r.

14.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 54.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Rinvoq	15
	upadacitinib	41
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) http://www.adrreports.eu/pl/	Rinvoq OR upadacitinib	2

¹¹⁴ Dodatkowo wykluczono abstrakty konferencyjne

Baza	Strategia	Wynik
WHO UMC* (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) http://www.vigiaccess.org/	Rinvoq OR upadacitinib	2
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Rinvoq	25
	upadacitinib	25
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Rinvoq OR upadacitinib	47
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Rinvoq OR upadacitinib	32
URPLWMIPB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Rinvoq	0
	upadacytynib	0

*w bazie WHO UMC wskazany jest podanie nazwy handlowej leku

**zastosowano także zapytanie w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 10.02.2021 r.

14.5. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Tabela 55.
Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Lee 2020	Cook: 5/5 AOTMIT: IA AMSTAR 2: bardzo niska	MEDLINE, EMBASE, Cochrane (rejestr kontrolowanych badań klinicznych) Październik 2020	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK (w tym UPA) u chorych z aktywnym ZZSK, wykazujących niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję dwóch lub więcej NLPZ	Do przeglądu włączono 3 badania kliniczne, w tym publikację <i>van der Heijde 2019</i> dla UPA. Odpowiedź ASAS20 istotnie statystycznie częściej występowała w grupie chorych stosujących inhibitor JAK niż w przypadku grupy PLC (OR= 3,762, 95% CI 2,474-5,721, p< 0,001). Odpowiedzi ASAS40 i ASAS5/6 również występowały znacząco częściej w tej grupie chorych niż w przypadku grupy PLC. W przypadku oceny bezpieczeństwa wykazano iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych nie różniła się pomiędzy grupą stosującą inhibitor JAK a grupą PLC. W badaniach dla UPA i TOF nie wykazano zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W żadnym z badań nie wykazano przypadków pólpaśca. Wyniki metaanalizy wskazują, że leczenie inhibitorem JAK (w tym UPA) jest skuteczne u chorych z aktywnym ZZSK, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na co najmniej 2 NLPZ. Konieczne są dalsze długoterminowe badania w tej dziedzinie, aby lepiej ocenić bezpieczeństwo i skuteczność inhibitorów JAK w leczeniu ZZSK.

14.6. Ocena jakości przeglądu systematycznego włączonego do analizy (AMSTAR 2)

Tabela 56.
Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		Lee 2020
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie można odpowiedzieć
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie można odpowiedzieć
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	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
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		<i>Lee 2020</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>	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

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

14.7. Charakterystyka badania włączonego do analizy (porównanie bezpośrednie)

14.7.1. SELECT-AXIS I

Badanie SELECT-AXIS I [van der Heijde 2019, EMA 2020]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, z kontrolą placebo, fazy 2/3, z dwoma okresami obserwacji: okres 1 (14 tygodni) i okres 2 trwający od tygodnia 14 do 104 (otwarte przedłużenie badania trwające 90 tygodni, w którym wszyscy chorzy otrzymywali UPA) – w ramach analizy przedstawiono dane dla okresu 1 oraz dostępne dane dla chorych kontynuujących stosowanie UPA w ramach okresu 2 (do 64 tyg.)¹¹⁵;</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, kwalifikujących się chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi głosowej, która przypisała unikalny numer identyfikacyjny zgodnie z harmonogramem randomizacji wygenerowanym przez dział statystyczny sponsora. Randomizację stratyfikowano na podstawie stężenia białka hsCRP (\leqGGN vs $>$GGN; za GGN przyjęto wartość stężenia hsCRP wynoszącą 2,87 mg/l) oraz regionu geograficznego (USA i Kanada, Japonia, reszta świata);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: cały personel badawczy, w tym sponsor, badacz, personel ośrodka badawczego oraz chorzy byli zaślepieni na przydział chorych do ramion badania. W celu zachowania zaślepienia, UPA oraz PLC podawano jako doustne tabletki o identycznym wyglądzie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 187 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 9 (4,8% chorych), w tym 5 (5,3%) z 94 chorych w grupie PLC [3 (3,2%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (1,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (1,1%) z powodu utraty z okresu obserwacji] oraz 4 (4,3%) z 93 chorych w grupie UPA [2 (2,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 (2,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu];</p> <p>Z fazy przedłużonej do 64 tyg. utracono łącznie 18 (10,1%) z 178 chorych, głównie z powodu braku skuteczności (10 (5,6%) chorych) i zdarzeń niepożądanych (4 (2,2%) chorych);</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analiza <i>full set</i> obejmowała wszystkich losowo przydzielonych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, chorych analizowano według przypisanej im grupy terapeutycznej. Wykonano również analizę <i>per-protocol</i>, w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania, z wyłączeniem chorych z istotnymi odstępstwami od protokołu. Analiza profilu bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, chorych analizowano zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: AbbVie;</p> <p>Liczba ośrodków: 62 ośrodki w 20 krajach (Australia, Belgia, Chorwacja, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Japonia, Kanada, Korea Południowa, Niemcy, Nowa Zelandia, Polska, Portugalia, Stany Zjednoczone, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania);</p> <p>Okres obserwacji: okres 1: (14 tygodni) i okres 2 trwający od tygodnia 14 do 104 (otwarte przedłużenie badania trwające 90 tygodni, w którym wszyscy chorzy otrzymywali UPA);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności α wynosił 0,05. Planowana wielkość próby wynosząca 170 dla tego badania (ze współczynnikiem randomizacji 1: 1) została określona w celu zapewnienia co najmniej 90% mocy do wykrycia 26% różnicy w odsetku odpowiedzi ASAS40 (przy założeniu, że wskaźnik odpowiedzi dla placebo ASAS40 wynosi 20%). Dla pierwszorzędnego punktu końcowego porównanie ramion wykonano przy pomocy testu Cochran-Mantel-Haenszel. W przypadku brakujących danych zastosowano metodę imputacji do grupy braku odpowiedzi. Aby zachować ogólny poziom błędów typu I na poziomie $\alpha = 0,05$, zastosowano podejście stopniowe w celu przetestowania głównych i kontrolowanych liczebnością kluczowych drugorzędowych punktów</p>

¹¹⁵ Nie przedstawiono danych dla chorych którzy zmienili terapię PLC na UPA

Badanie SELECT-AXIS 1 [van der Heijde 2019, EMA 2020]

końcowych. Testowanie rozpoczęto od pierwszorzędnego punktu końcowego przy $\alpha = 0,05$ i kontynuowano w zależności od istotności wyższego punktu końcowego. Sekwencja testowa obejmowała grupę punktów końcowych przetestowanych metodą Hochberga, w tym BASDAI50, ASQoL, częściową remisję ASAS, BASFI, BASMI, MASES i WPAI; w grupie przypisane α skorygowano na podstawie wielkości wartości p. Wartości p bez korekty krotności są wskazywane jako nominalne wartości p.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- rozpoznany ZZSK wg zmodyfikowanych nowojorskich kryteriów stwierdzony na podstawie centralnego odczytu radiogramów stawów krzyżowo-biodrowych;
- aktywna choroba na początku badania, definiowana jako wynik w skali BASDAI wynoszący ≥ 4 oraz wynik oceny bólu pleców w 10-stopniowej skali NRS wynoszący ≥ 4 ;
- niewystarczająca odpowiedź na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne lub nietolerancja lub przeciwwskazanie do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych;
- stosowanie ksLMPCh (m. in. sulfasalazyny, leflunomidu, metotreksatu, hydroksychlorochiny) w stałej dawce przez ≥ 28 dni przed wizytą początkową lub doustnych glukokortykoidów, leków przeciwbólowych i NLPZ stosowanych w stabilnej dawce przez ≥ 14 dni przed rozpoczęciem leczenia było dozwolone;
- stosowanie co najmniej jednej skutecznej metody antykoncepcji określonej w protokole badania, od 1. dnia badania do co najmniej 30 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku, przez chorego i jego/jej partnera;
- negatywny wynik testu ciążowego.

Kryteria wykluczenia:

- stosowanie inhibitorów JAK w wywiadzie;
- stosowanie jakiegokolwiek terapii biologicznej potencjalnie wpływającej na spondyloartropatię w wywiadzie;
- występowanie objawów pozastawowych (tj. łuszczycy, zapalenia błony naczyniowej oka lub choroby zapalnej jelit) u chorych niestabilnych klinicznie przez co najmniej 30 dni przed przystąpieniem do badania;
- całkowite zeszywnienie kręgosłupa w wywiadzie;
- wstrzyknięcia dostawowe, wstrzyknięcia do kręgosłupa, wstrzyknięcie przykręgosłupowe lub pozajelitowe podanie kortykosteroidów w ciągu 28 dni przed wizytą początkową (dozwolone są kortykosteroidy wziewne lub miejscowe);
- stosowanie badanego leku w ciągu 30 dni lub pięciu okresów półtrwania leku (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) przed pierwszą dawką badanego leku lub udział w innym badaniu klinicznym;
- stosowanie LMPCh (innych niż dozwolone), talidomidu lub apremilastu w ciągu 28 dni lub pięciu okresów półtrwania leku (w zależności od tego, który jest dłuższy) przed wizytą początkową;
- stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych (z wyjątkiem kombinacji acetaminofenu/kodeiny lub acetaminofenu/hydrokodonu, które są dozwolone) lub wziewnej marihuany w ciągu 14 dni przed wizytą podstawową;
- rozpoznane zapalenie stawów o innej etiologii niż osiowe SpA (w tym między innymi RZS, ŁZS, mieszana choroba tkanki łącznej, toczeń rumieniowaty układowy, reaktywne zapalenie stawów, twardzina skóry, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie skórno-mięśniowe, fibromialgia) lub jakiegokolwiek zapalenie stawów z rozpoznane przed ukończeniem 17 r.ż.;
- otrzymanie jakiegokolwiek żywej szczepionki w ciągu 4 tygodni (8 tygodni w Japonii) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub możliwa potrzeba przyjęcia żywej szczepionki podczas udziału w badaniu i do 4 tygodni (8 tygodni w Japonii) po przyjęciu ostatniej dawki leku;
- aktywne, przewlekłe lub nawracające zakażenie wirusowe, w tym zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirus zapalenia wątroby typu C, zakażenie półpaścem (nawracający lub rozsiały), zakażenie wirusem opryszczki pospolitej lub ludzkiego wirusa niedoboru odporności;
- jakichkolwiek nowotworów złośliwych z wyjątkiem wyleczonego NMSC lub zlokalizowanego raka szyjki macicy w wywiadzie;
- perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie uchyłków lub znacznie zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego według oceny badacza oraz niedawny (≤ 6 mies.) incydent naczyniowo-mózgowy, zawał mięśnia sercowego lub wstawienie stentu wieńcowego w wywiadzie;
- niewłaściwe wartości wyników laboratoryjnych.

Badanie SELECT-AXIS 1 [van der Heijde 2019, EMA 2020]			
Dane demograficzne			
Parametr	UPA	PLC	
Liczba chorych	93	94	
Mężczyźni, n (%)	63 (67,7)	69 (73,4)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	47,0 (12,8)	43,7 (12,1)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	26,6 (4,9)	26,9 (5,1)	
Rasa, n (%)	Kaukaska	79 (84,9)	76 (80,9)
	Azjatycka	13 (14,0)	16 (17,0)
	Afroamerykańska	1 (1,1)	2 (2,1)
Region geograficzny, n (%)	USA i Kanada	9 (9,7)	10 (10,6)
	Europa Wschodnia	30 (32,3)	33 (35,1)
	Europa Zachodnia	36 (38,7)	34 (36,2)
	Azja*	12 (12,9)	14 (14,9)
	Australia i Nowa Zelandia	6 (6,5)	3 (3,2)
Wynik pozytywny na obecność HLA-B27, n (%)	70 (75,3)	73 (77,7)	
Czas do rozpoznania ZZSK, średnia (SD) [lata]	7,8 (10,6)	6,0 (6,8)	
Czas od rozpoznania ZZSK, n (%)	<5 lat	55 (59,1)	55 (58,5)
	≥5 lat	38 (40,9)	39 (41,5)
Czas od wystąpienia objawów ZZSK, średnia (SD) [lata]	14,8 (11,6)	14,0 (9,9)	
Wcześniejsze stosowanie NLPZ, n (%)	92 [§] (98,9)	94 (100,0)	
Równoczesne stosowanie NLPZ, n (%)	71 (76,3)	81 (86,2)	
Równoczesne stosowanie ksLMPCh, n (%)	Ogółem	13 (14,0)	17 (18,1)
	Sulfasalazyna	8 (8,6)	14 (14,9)
	Mesalazyna	1 (1,1)	1 (1,1)
	Metotreksat	4 (4,3)	2 (2,1)
	Hydroksychlorochina	1 (1,1)	0 (0,0)
Równoczesne stosowanie glukokortykoidów, n (%)	6 (6,5)	12 (12,8)	
Ocena bólu pleców**, średnia (SD)	6,8 (1,8)/N=92	6,7 (1,8)	
Ocena bólu pleców (pytanie 2. w BASDAI), średnia (SD)	7,1 (1,83)/N=92	7,3 (1,53)	
Ogólna ocena bólu wg chorego, średnia (SD)	6,8 (1,58)/N=91	6,9 (1,58)	
Ogólna ocena aktywności choroby wg chorego, średnia (SD)	6,6 (1,8)/N=91	6,8 (1,7)	
Ogólna ocena aktywności choroby wg badacza, średnia (SD)	6,7 (1,58)/N=90	6,9 (1,43)/N=88	
Zapalenie***, średnia (SD)	6,5 (2,0)/N=92	6,7 (1,9)	
Ocena w skali ASDAS, średnia (SD)	3,5 (0,8)/N=91	3,7 (0,7)	
Ocena w skali BASDAI, średnia (SD)	6,3 (1,8)/N=92	6,5 (1,6)	
Ocena w skali BASFI, średnia (SD)	5,4 (2,4)/N=91	5,5 (2,2)	
Ocena w skali BASMI, średnia (SD)	3,7 (1,5)	3,5 (1,5)	

Badanie SELECT-AXIS 1 [van der Heijde 2019, EMA 2020]			
Ocena w skali MASES [^] , średnia (SD)		3,9 (2,8)/N=54	3,7 (2,7)/N=55
Wynik MRI kręgosłupa wg SPARCC, średnia (SD)		10,4 (14,4)/N=84	11,9 (14,5)/N=81
Wynik MRI stawu krzyżowo-biodrowego wg SPARCC, średnia (SD)		7,9 (10,9)/N=84	5,4 (8,6)/N=80
Stężenie hsCRP, średnia (SD) [mg/l]		9,6 (12,6)	11,7 (11,1)
Stężenie hsCRP na początku badania, n (%)	>GGN	67 (72,0)	68 (72,3)
	≤GGN	26 (28,0)	26 (27,7)
Wynik wg kwestionariusza ASQoL, średnia (SD)		10,0 (5,3)/N=91	10,3 (4,7)
Ogólna utrata produktywności w pracy wg kwestionariusza WPAI ^{^^} , średnia (SD)		54,3 (28,1)/N=64	53,3 (24,6)/N=66
Ocena wskaźnika zdrowia wg ASAS, średnia (SD)		8,6 (4,1)/N=91	8,2 (3,8)
Kluczowa historia choroby podczas badań przesiewowych ^{^^^} , n (%)	Łuszczyca	4 (4,3)	3 (3,2)
	Choroba zapalna jelit	2 (2,2)	2 (2,1)
	Zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka	16 (17,2)	24 (25,5)
Zapalenie przyczepów ścięgnistych w wywiadzie, n (%)	Tak	54 (58,1)	55 (58,5)
	Nie	39 (41,9)	39 (41,5)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: UPA w dawce 15 mg w formie doustnej tabletki, raz dziennie przez pierwszy 14-tygodniowy okres. Chorzy, którzy ukończyli leczenie mogli wziąć udział w 90-tygodniowym otwartym przedłużeniu badania (okres drugi) i kontynuować przyjmowanie UPA w dawce 15 mg.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC odpowiadające UPA w formie doustnej tabletki, raz dziennie przez pierwszy 14-tygodniowy okres. Chorzy, którzy ukończyli leczenie mogli wziąć udział w 90-tygodniowym otwartym przedłużeniu badania (okres drugi) i rozpocząć leczenie UPA w dawce 15 mg.</p> <p>Dawki przyjmowane przez chorych zapisywano w dzienniczku dawkowania, a chorych poinstruowano, aby zwracali wszystkie pojemniki z lekiem (nawet jeśli były puste) personelowi ośrodka badawczego podczas każdej wizyty w klinice.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy w trakcie leczenia mogli stosować ksLMPCh (m. in. sulfasalazyna, leflunomid, metotreksat, hydroksychlorochina) w stałej dawce przez ≥28 dni przed wizytą początkową lub doustne glukokortykoidy, leki przeciwbólowe i NLPZ stosowane w stabilnej dawce przez ≥14 dni przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Terapia ratująca: chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej odpowiedzi ASAS 20 podczas dwóch kolejnych wizyt, od tygodnia 16. mieli możliwość dodania lub zmiany dawek NLPZ, acetaminofenu/paracetamolu, słabych leków opioidowych (tramadol lub połączenie acetaminofenu i kodeiny lub hydrokodonu) i/lub zmodyfikowania dawki metotreksatu lub sulfasalazyny w 20. tygodniu lub później (po przeprowadzeniu oceny). Zmiana dawki lub dodanie innego LMPCh innego niż metotreksat lub sulfasalazyna nie było dozwolone w ramach terapii ratującej. Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi co najmniej ASAS 20 do 24. tygodnia terapii, podczas dwóch kolejnych wizyt, zostali wyłączeni z leczenia badaniem lekiem. Wylczenie ASAS 20 dla kryteriów terapii ratującej i przerwania leczenia nie miało zastosowania po 104. tygodniu.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź wg ASAS; • aktywność choroby wg ASDAS; • wynik BASDAI; • wynik BASFI; • wynik BASMI; • wynik SPARCC MRI; • wynik MASES; • ocena wskaźnika ostrej fazy (hs-CRP); 			

Badanie SELECT-AXIS 1 [van der Heijde 2019, EMA 2020]

- ocena aktywności choroby wg chorego;
- ocena nasilenia bólu pleców;
- ocena produktywności i aktywności wg kwestionariusza WPAI;
- ocena jakości życia wg ASQoL.
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- dane przedstawione łącznie dla grupy badanej i kontrolnej;
- dane z fazy kontrolowanej PLC jeśli zostały przedstawione tylko dla jednej grupy chorych;
- dane dotyczące chorych którzy zmienili terapię PLC na UPA;
- dane z fazy przedłużonej przedstawione łącznie dla wszystkich chorych którzy w ramach fazy przedłużonej stosowali UPA;
- dane z Figury 7 z suplementu – z uwagi na sposób prezentacji danych;
- dane dla innych OBS niż 12 tygodni (dotyczy tylko wyników uwzględnionych w NMA), 14 tygodni lub 64 tyg.;
- dane dotyczące bezpieczeństwa z ab.konf. *Deodhar 2020a* przedstawione łącznie dla chorych stosujących UPA w ramach fazy otwartej (z wyjątkiem zdarzeń występujących z zerową częstością);
- dane przedstawione na wykresach dla 14 tyg. z ab.konf. *Deodhar 2020a* – z uwagi na słabą jakość wykresów dla tego okresu obserwacji i duże ryzyko niepewności wyników (dla 14 tyg. nie przedstawiono w abstrakcie danych wskazanych przez autorów)

*obejmuje 13 chorych z Japonii (7 w grupie UPA oraz 6 w grupie PLC) oraz 13 chorych z Korei Południowej (5 w grupie UPA i 8 w grupie PLC)

**ocenę bólu pleców chorzy przedstawili oznaczając odpowiedź na pytanie: *Jaka jest intensywność bólu pleców, którego doświadczył/a Pan/Pani w ciągu ostatniego tygodnia?* na 10-stopniowej skali (gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, a 10 bardzo silny ból)

***zapalenie definiowano jako średnią wartość dla pytania 5 i 6 wg BASDAI

^wskaźnik MASES ocenia 13 lokalizacji, punktowanych jako 0="niebolesne" oraz 1="bolesne", ilość punktów może wahać się od 0 do 13 punktów. Wynik dotyczy 54 chorych leczonych UPA i 55 chorych leczonych PLC których wynik w skali MASES był >0

^^wynik dotyczy 64 chorych leczonych UPA i 66 leczonych PLC, którzy na początku badania byli zatrudnieni

^^^choroby nie wykluczają się wzajemnie

&u jednego chorego nie zastosowano wcześniejszego leczenia NLPZ ze względu na przeciwwskazania do terapii NLPZ (zastosowano warfarynę ze względu na zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej w wywiadzie około 10 lat przed przystąpieniem do badania)

&& wskaźnik MASES>0 na początku badania

14.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 57.
Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Przegląd dla baz głównych (porównanie bezpośrednie)			
<i>Baker 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Baker K.F., Isaacs J.D., <i>Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis?</i> , Ann Rheum Dis. 2018; 77(2):175-187
<i>Deodhar 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu analizowano dane z badania <i>SELECT-AXIS I</i> . W abstrakcie przedstawiono dane dla chorych kontynuujących stosowanie UPA (dane przedstawiono jednak dla 14 tygodni obserwacji) oraz dla chorych którzy zmienili terapię PLC na UPA (dane dla 32. tygodnia badania). Dane dla grupy UPA analizowano dla mniejszej liczby chorych niż wskazano w publikacji <i>van der Heijde 2019</i> (w odniesieniu do częstości występowania remisji częściowej), a grupa która zmieniła terapię PLC na UPA nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.	Deodhar A., Östör A., Maniccia A., i in., <i>Achievement of Partial Remission and Inactive Disease in Upadacitinib-Treated Patients with Ankylosing Spondylitis, Arthritis and Rheumatology</i> (2020) 72:SUPPL 10 (1761-1763)
<i>Hammitzsch 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Hammitzsch A., Lorenz G., Moog P., <i>Impact of Janus Kinase Inhibition on the Treatment of Axial Spondyloarthropathies</i> , Front Immunol. 2020; 11:591176
<i>Ismail 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>SELECT-AXIS I</i> . W abstrakcie analizowano dane jedynie dla grupy stosującej UPA. Brak danych dla grupy kontrolnej.	Ismail M., Nader A., Winzenborg I. i in., <i>Exposure-response analyses for upadacitinib efficacy and safety in ankylosing spondylitis-analyses of the select-axis i study</i> , Arthritis and Rheumatology 2019; 71 Supplement 10:2625-2627

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Kerschbaumer 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa UPA w leczeniu ZZSK.	Kerschbaumer A., Smolen J.S., Nash P. i.in., <i>Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research</i> , RMD Open. 2020; 6(3):e001374
<i>Prieto-Peña 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Prieto-Peña D., Dasgupta B., <i>Biologic agents and small-molecule inhibitors in systemic autoimmune conditions: an update.</i> , Pol Arch Intern Med. 2021 Feb 26;131(2):171-181
<i>Petitdemange 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa UPA w leczeniu ZZSK.	Petitdemange A., Blaess J., Sibilia J. i in., <i>Shared development of targeted therapies among autoimmune and inflammatory diseases: a systematic repurposing analysis</i> , Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020; 12:1759720X20969261
<i>Reddy 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Reddy V., Cohen S., <i>JAK Inhibitors: What Is New?</i> Curr Rheumatol Rep. 2020; 22(9):50
<i>Sornasse 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu analizowano dane dotyczące wpływu leczenia na biomarkery stanu zapalnego w badaniu <i>SELECT-AXIS 1</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia ab. konf. włączano tylko jeśli zawierały dodatkowe wyniki dla kluczowych punktów końcowych.	Sornasse T., Song I.-H., Radstake T., i in., <i>Targeted Serum Proteomic Analysis Following Upadacitinib Treatment in Ankylosing Spondylitis Shows Robust Suppression of Innate and Adaptive Immune Pathways with Tissue Repair Modulation</i> , Arthritis and Rheumatology (2020) 72:SUPPL 10 (2744-2746)
<i>Veale 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Veale D.J., McGonagle D., McInnes I.B. i in., <i>The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of Spondyloarthritis</i> , Rheumatology (Oxford). 2019; 58(2):197-205
Przegląd dla komparatorów (do NMA)			
<i>Baeten 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	W grupie kontrolnej do badania zrandomizowano jedynie 6 chorych.	Baeten D., Baraliakos X., Braun J. i in., <i>Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i> , Lancet. 2013; 382(9906):1705-13

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Baeten 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata do wykluczonej publikacji <i>Beaten 2013</i> .	Baeten D., Baraliakos X., Braun J. i in., <i>Erratum: anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial</i> , Lancet 2014; 383(9928):1548
<i>Baraliakos 2005</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>Davis 2003</i> w której przedstawiono dane dotyczące oceny stanu zapalnego kręgosłupa w badaniu MRI. W publikacji nie przedstawiono danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy.	Baraliakos X., Davis J., Tsuji W., Braun J., <i>Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept</i> , Arthritis Rheum. 2005; 52(4):1216-23
<i>Barkham 2009</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z wczesnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych i zapalnym bólem pleców wg kryteriów Calin.	Barkham N., Keen H.I., Coates L.C. i in., <i>Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis</i> , Arthritis Rheum. 2009; 60(4):946-54
<i>Brak autora 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji GOL podawano w dawkowaniu niezgodnym z ChPL. Errata do wykluczonego badania <i>GO-ALIVE</i> .	<i>Erratum: safety and efficacy of golimumab administered intravenously in adults with ankylosing spondylitis: results through week 28 of the GO-ALIVE study</i> , Journal of rheumatology 2018; 45(2):291
<i>Brandt 2003</i>	Niewłaściwa metodyka	Po 6 tygodniach w grupie PLC zmieniono terapię na ETA. Wyniki z fazy randomizowanej dla grupy badanej i kontrolnej są dostępne jedynie dla 6 tygodni leczenia. Horyzont okresu obserwacji dla ETA jest niezgodny we wskazanym w kryteriach PICO.	Brandt J., Khariouzov A., Listing J. i in., <i>Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis</i> , Arthritis Rheum. 2003; 48(6):1667-75
<i>Braun 2006</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>ASSERT</i> w której oceniano wpływ terapii na stan zapalny kręgosłupa w badaniu MRI. W publikacji nie przedstawiono danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy.	Braun J., Landewé R., Hermann K.G. i in., <i>Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study</i> , Arthritis Rheum. 2006; 54(5):1646-52
<i>Braun 2007</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>van der Heijde 2006</i> . W ramach publikacji m.in. analizowano dane dotyczące zmiany wyniku BASFI. Ostatecznie w ramach NMA nie uwzględniano	Braun J., McHugh N., Singh A., i in., <i>Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		punktu końcowego zmiana wyniku BASFI (z uwagi na niewielką liczbę badań dla których dostępne były dane dla tego punktu, w ramach NMA uzyskano bardzo szerokie przedziały wiarygodności co uniemożliwiało interpretację uzyskanych wyników. W związku z tym odstąpiono od prezentacji wyników dla tego punktu).	<i>and 25 mg twice-weekly, Rheumatology (Oxford). 2007 Jun;46(6):999-1004</i>
<i>Braun 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do ASSERT. Brak w tej publikacji wyników dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy dla okresu obserwacji rozpatrywanego w ramach NMA.	Braun J., Deodhar A., Dijkmans B. i in., <i>Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period, Arthritis Rheum. 2008; 59(9):1270-8</i>
<i>Braun 2009</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza <i>post-hoc</i> do badania ASSERT w której oceniano wpływ terapii na poziom hemoglobiny i analizowano występowanie anemii. W publikacji nie przedstawiono danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy.	Braun J., van der Heijde D., Doyle M.K. i in., <i>Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab, Arthritis Rheum. 2009; 61(8):1032-6</i>
<i>Braun 2011</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu przeprowadzono porównawczą ocenę ETA vs sulfasalazyna.	Braun J., van der Horst-Bruinsma I.E., Huang F. i in., <i>Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial, Arthritis Rheum. 2011; 63(6):1543-51</i>
<i>Braun 2012</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu przeprowadzono porównawczą ocenę ETA vs sulfasalazyna.	Braun J., Pavelka K., Ramos-Remus C. i in., <i>Clinical efficacy of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis subjects with peripheral joint involvement, J Rheumatol. 2012; 39(4):836-40</i>
<i>Braun 2012a</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania GO-RAISE, w której oceniano wpływ terapii na stan zapalny w badaniu MRI. W publikacji nie przedstawiono danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy.	Braun J., Baraliakos X., Hermann K.G. i in., <i>Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo- controlled GO-RAISE study, Ann Rheum Dis. 2012; 71(6):878-84</i>
<i>Braun 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata do wykluczonej publikacji <i>Braun 2012a</i>	Braun J., Baraliakos X.; Hermann K.-G.A. Erratum: <i>Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study (Annals of the Rheumatic Diseases (2012) 71 (878-84)) Annals of the Rheumatic Diseases (2013) 72:5 (788). Date of Publication: May 2013
<i>Braun 2017</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>RAPID-axSpA</i> . W publikacji oceniano wpływ leczenia na wyniki badania MRI. W publikacji nie przedstawiono danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy.	Braun J., Baraliakos X., Hermann K.G. i in., <i>Effect of certolizumab pegol over 96 weeks of treatment on inflammation of the spine and sacroiliac joints, as measured by MRI, and the association between clinical and MRI outcomes in patients with axial spondyloarthritis</i> , RMD Open. 2017; 3(1):e000430
<i>Braun 2017a</i>	Niewłaściwa interwencja	Dodatkowa publikacja do badania <i>MEASURE 1</i> w którym SEK podawano początkowo niezgodnie z ChPL (10 mg/kg dożylnie).	Braun J., Baraliakos X., Deodhar A. i in., <i>Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study</i> , Ann Rheum Dis. 2017; 76(6):1070-1077
<i>Damjanov 2016</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu przeprowadzono porównawczą ocenę ETA vs sulfasalazyna.	Damjanov N., Shehhi W.A., Huang F. i in., <i>Assessment of clinical efficacy and safety in a randomized double-blind study of etanercept and sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis from Eastern/Central Europe, Latin America, and Asia</i> , Rheumatol Int. 2016; 36(5):643-51
<i>Davis 2005</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>Davis 2003</i> , w której analizowano wpływ danych demograficznych na występowanie odpowiedzi ASAS20. W publikacji nie przedstawiono danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy.	Davis J.C. Jr, Van der Heijde D.M., Dougados M. i in., <i>Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept</i> , J Rheumatol. 2005; 32(9):1751-4.
<i>Davis 2007</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>ATLAS</i> . W ramach publikacji m.in. analizowano dane dotyczące jakości życia. Ostatecznie w ramach NMA nie uwzględniano punktu końcowego zmiana wyniku ASQoL (z uwagi na niewielką liczbę badań dla których dostępne były dane dla tego punktu, w ramach NMA uzyskano bardzo szerokie przedziały wiarygodności co	Davis J., Revicki D., van der Heijde D. i in., <i>Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study.</i> , Arthritis Rheum. 2007 Aug 15;57(6):1050-7.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		uniemożliwiało interpretację uzyskanych wyników. W związku z tym odstąpiono od prezentacji wyników dla tego punktu).	
<i>Deodhar 2010</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>GO-RAISE</i> w której oceniano wpływ terapii na zaburzenia snu. W publikacji nie przedstawiono danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy.	Deodhar A., Braun J., Inman R.D. i in., <i>Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial</i> , <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2010; 62(9):1266-71
<i>Deodhar 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Dodatkowa publikacja do badania <i>MEASURE 1</i> w którym SEK podawano początkowo niezgodnie z ChPL (10 mg/kg dożylnie).	Deodhar A.A., Dougados M., Baeten D.L. i in., <i>Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1)</i> , <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2016; 68(12):2901-2910
<i>Deodhar 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji GOL podawano w dawkowaniu niezgodnym z ChPL.	Deodhar A., Reveille J.D., Harrison D.D. i in., <i>Safety and Efficacy of Golimumab Administered Intravenously in Adults with Ankylosing Spondylitis: Results through Week 28 of the GO-ALIVE Study</i> , <i>J Rheumatol</i> . 2018; 45(3):341-348
<i>Deodhar 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>MEASURE 2</i> . W publikacji nie przedstawiono danych do punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy.	Deodhar A., Conaghan P.G., Kvien T.K. i in., <i>Secukinumab provides rapid and persistent relief in pain and fatigue symptoms in patients with ankylosing spondylitis irrespective of baseline C-reactive protein levels or prior tumour necrosis factor inhibitor therapy: 2-year data from the MEASURE 2 study</i> , <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2019; 37(2):260-269.
<i>Dijkmans 2009</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Calin 2004</i> . W publikacji nie przedstawiono danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy. W publikacji przedstawiono wyniki dla chorych otrzymujących ETA po 12 tyg. terapii ETA lub PLC w ramach 96-tygodniowego przedłużenia badania. Nie przedstawiono danych dla ramienia PLC (dla okresu obserwacji 12 tygodni).	Dijkmans B., Emery P., Hakala M. i in., <i>Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis</i> , <i>J Rheumatol</i> . 2009; 36(6):1256-64
<i>Dischereit 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, otwarte, prospektywne, pilotażowe.	Dischereit G., Tarner I.H., Müller-Ladner U. Lange U., <i>Infliximab improves bone metabolism and bone mineral</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: a prospective 2-year study</i> , Clinical rheumatology 2013; 32(3):377-381
<i>Dougados 2008</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>ATLAS</i> w której oceniano wykonalność / akceptowalność, rzetelność, wiarygodność zewnętrzną i zdolność dyskryminacyjną koncepcji stanu objawów akceptowalnych przez chorego (PASS) u chorych z ZZSK.	Dougados M., Luo M.P., Maksymowych W.P. i in., <i>Evaluation of the patient acceptable symptom state as an outcome measure in patients with ankylosing spondylitis: data from a randomized controlled trial</i> , Arthritis and rheumatism (Musculoskeletal) 2008; 59(4):553-560
<i>Dougados 2011a</i>	Niewłaściwa metodyka	Korekta do badania <i>SPINE</i> . Dane skorygowane są dołączone do publikacji <i>Dougados 2011</i> .	Dougados M. Braun J. Szanto S. <i>Erratum: Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: Results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE)</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2011; 70(7):1349
<i>Dougados 2012</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>SPINE</i> w której analizowano dane dotyczące wyniku ASAS-NSAID.	Dougados M., Braun J., Szanto S. i in., <i>Nonsteroidal antiinflammatory drug intake according to the Assessment of SpondyloArthritis International Society Score in clinical trials evaluating tumor necrosis factor blockers: example of etanercept in advanced ankylosing spondylitis</i> , Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64(2):290-4
<i>Dougados 2014</i>	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono chorych z axSpA, w badaniu nie wyodrębniono wyników dla chorych z ZZSK. Chorzy w badaniu stosowali ETA i PLC oraz dodatkowo NLPZ-y.	Dougados M., Wood E., Combe B. i in., <i>Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled SPARSE study</i> , Arthritis Res Ther. 2014; 16(6):481
<i>Dougados 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do wykluczonego badania <i>SPARSE (Dougados 2014)</i> . Spośród 90 chorych włączonych do badania, 13 miało zdiagnozowany ZZSK. Brak wyników dla analizowanej populacji.	Dougados M., Wood E., Gossec L. i in., <i>Discriminant Capacity of Clinical Efficacy and Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-sparing Endpoints, Alone or in Combination, in Axial Spondyloarthritis</i> , J Rheumatol. 2015; 42(12):2361-8
<i>Giardina 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie otwarte.	Giardina A.R., Ferrante A., Ciccia F. i in., <i>A 2-year comparative open label randomized study of efficacy</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis</i> , Rheumatol Int. 2010; 30(11):1437-40
<i>Hu 2012</i>	Niewłaściwa populacja.	W badaniu uczestniczyli jedynie chorzy z Chin.	Hu Z., Xu M., Li Q. i in., <i>Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis</i> , Int J Rheum Dis. 2012; 15(4):358-65
<i>Huang 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>MEASURE 5</i> . W badaniu większość chorych stanowiła populacja chorych z Chin. Chorzy rasy kaukaskiej stanowili jedynie 15-21% chorych populacji ogólnej (w zależności od grupy). Wyniki analizowano w podziale na ogólną populację i populację z Chin.	Huang F., Sun F., Wan W.G. i in., <i>Secukinumab provided significant and sustained improvement in the signs and symptoms of ankylosing spondylitis: results from the 52-week, Phase III China-centric study, MEASURE 5</i> , Chin Med J (Engl). 2020; 133(21):2521-2531
<i>Inman 2010</i>	Niewłaściwa interwencja	INF w badaniu podano w dawce innej niż wskazana w ChPL (3 mg/kg)	Inman R.D., Maksymowych W.P., <i>A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis</i> , J Rheumatol. 2010; 37(6):1203-10
<i>Krabbe 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla grupy kontrolnej i badanej są dostępne maksymalnie dla 6 tygodni obserwacji (w badaniu po 6 tygodniu w obu grupach chorzy stosowali ADA).	Krabbe S., Østergaard M., Eshed I. i in., <i>Whole-body Magnetic Resonance Imaging in Axial Spondyloarthritis: Reduction of Sacroiliac, Spinal, and Entheseal Inflammation in a Placebo-controlled Trial of Adalimumab</i> , J Rheumatol. 2018; 45(5):621-629
<i>Krabbe 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa analiza do wykluczonego badania <i>Krabbe 2018</i> . Okres obserwacji dla porównania ADA vs PLC wynosi jedynie 6 tygodni.	Krabbe S., Eshed I., Sørensen I.J. i in., <i>Whole-body Magnetic Resonance Imaging Inflammation in Peripheral Joints and Enteses in Axial Spondyloarthritis: Distribution and Changes during Adalimumab Treatment</i> , J Rheumatol. 2020; 47(1):50-58
<i>Kvien 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>MEASURE 2</i> i <i>MEASURE 1</i> . W publikacji analizowano punkty końcowe dotyczące oceny zmęczenia.	Kvien T.K., Conaghan P.G., Gossec L. i in., <i>Secukinumab Provides Sustained Reduction in Fatigue in Patients with Ankylosing Spondylitis: Long-term Results of Two Phase III Randomized Controlled Trials</i> , Arthritis Care Res (Hoboken) 2020

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Lambert 2007</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>M03-606</i> . W publikacji nie przedstawiono danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy (dla rozpatrywanego okresu obserwacji).	Lambert R.G., Salonen D., Rahman P. i in., <i>Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study</i> , Arthritis Rheum. 2007; 56(12):4005-14
<i>Landewé 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>RAPID-axSpA</i> . W publikacji analizowano dane jedynie dla chorych zrandomizowanych do grupy PLC (brak danych dla grupy badanej).	Landewé R., Nurminen T., Davies O., Baeten D., <i>A single determination of C-reactive protein does not suffice to declare a patient with a diagnosis of axial spondyloarthritis 'CRP-negative'</i> , Arthritis Res Ther. 2018; 20(1):209
<i>Li 2020</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu INF porównywano z MTX. Badanie prowadzono w ośrodku w Chinach.	Li L., Chen B., Zhao H., Wang G., <i>Bone changes and curative effect of infliximab in patients with ankylosing spondylitis</i> , J Musculoskelet Neuronal Interact. 2020; 20(3):437-443
<i>Maksymowych 2008</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do wykluczonego badania <i>M03-606</i> . Brak danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy.	Maksymowych W.P., Rahman P., Shojania K. i in., <i>Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis</i> , J Rheumatol. 2008; 35(10):2030-7
<i>Maksymowych 2009</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu porównywano 2 kohorty chorych: 1 kohorta pochodziła z badania obserwacyjnego a druga obejmowała chorych z 3 badań klinicznych.	Maksymowych W.P., Chiowchanwisawakit P., Clare T. i in., <i>Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation</i> , Arthritis Rheum. 2009; 60(1):93-102
<i>Maksymowych 2010</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji INF podawano w dawkowaniu niezgodnym z ChPL (3 mg/kg)	Maksymowych W.P., Salonen D., Inman R.D. i in., <i>Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study</i> , J Rheumatol. 2010; 37(8):1728-34
<i>Maksymowych 2010a</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>ATLAS</i> w której oceniano wartości progowe PASS.	Maksymowych W.P., Gooch K., Dougados M. i in., <i>Thresholds of patient-reported outcomes that define the patient acceptable symptom state in ankylosing spondylitis vary over time and by treatment and patient</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>characteristics</i> , Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62(6):826-34
<i>Maksymowych 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>M03-606</i> . W publikacji analizowano dane dotyczące tworzenia nowych formacji kostnych. W publikacji nie analizowano danych w podziale na grupę badaną i kontrolną.	Maksymowych W.P., Morency N., Conner-Spady B., Lambert R.G., <i>Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification</i> , Ann Rheum Dis. 2013; 72(1):23-8
<i>Marzo-Ortega 2005</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu INF+MTX porównywano z PLC+MTX. W PL i w ChPL nie wskazano by w ZZSK INF miał być stosowany w skojarzeniu z MTX.	Marzo-Ortega H., McGonagle D., Jarrett S. i in., <i>Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study</i> , Ann Rheum Dis. 2005; 64(11):1568-75
<i>Mease 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Z badania wykluczono chorych na ZZSK.	Mease P., Sieper J., Van den Bosch F. i in., <i>Randomized controlled trial of adalimumab in patients with nonpsoriatic peripheral spondyloarthritis</i> , Arthritis Rheumatol. 2015; 67(4):914-23
<i>Mease 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do wykluczonego badania <i>ABILITY-2</i> . Z badania wykluczono chorych na ZZSK.	Mease P.J., Van den Bosch F., Sieper J. i in., <i>Performance of 3 Enthesitis Indices in Patients with Peripheral Spondyloarthritis During Treatment with Adalimumab</i> , J Rheumatol. 2017; 44(5):599-608
<i>Navarro-Sarabia 2011</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównano zastosowanie ETA w dawce 50 mg/tydzień vs 100 mg/tydzień.	Navarro-Sarabia F., Fernández-Sueiro J.L., Torre-Alonso J.C. i in., <i>High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study)</i> , Rheumatology (Oxford) 2011; 50(10):1828-37
<i>Osterhaus 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>RAPID-axSpA</i> , w której oceniano właściwości psychometryczne WPS (ang. <i>Work Productivity Survey</i>). Dane analizowano w publikacji łącznie dla grup badanych i kontrolnej.	Osterhaus J.T., Purcaru O., <i>Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including nonradiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis</i> , Arthritis Res Ther. 2014; 16(4):R164
<i>Park 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>PLANETAS</i> w którym porównano INF względem leku biopodobnego. W badaniu nie wyodrębniono grupy PLC. Zgodnie z	Park W., Hrycaj P., Jeka S. i in., <i>A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		kryteriami w przypadku badań dotyczących porównań leków oryginalnych względem biopodobnych konstrukcja sieci wymaga istnienia ramienia PLC, które będzie dla nich stanowiło wspólną referencję	<i>CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study</i> , Ann Rheum Dis. 2013; 72(10):1605-12
<i>Pavelka 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania <i>MEASURE 3</i> w którym SEK podawano początkowo niezgodnie z ChPL (10 mg/kg dożylnie)	Pavelka K., Kivitz A., Dokoupilova E. i in., <i>Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3</i> , Arthritis Res Ther. 2017; 19(1):285
<i>Poddubnyy 2016</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu INF+naproksen porównywano z PLC+naproksen. Co więcej w PL i w CHPL nie wskazano by w ZZSK INF miał być stosowany w skojarzeniu z naproksenem.	Poddubnyy D., Listing J., Sieper J., <i>Brief Report: Course of Active Inflammatory and Fatty Lesions in Patients With Early Axial Spondyloarthritis Treated With Infliximab Plus Naproxen as Compared to Naproxen Alone: Results From the Infliximab As First Line Therapy in Patients with Early Active Axial Spondyloarthritis Trial</i> , Arthritis Rheumatol. 2016; 68(8):1899-903
<i>Reilly 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>ATLAS</i> w której oceniano wpływ terapii na produktywność w pracy. W publikacji nie analizowano danych w podziale na grupę badaną i kontrolną.	Reilly M.C., Gooch K.L., Wong R.L. i in., <i>Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis</i> , Rheumatology (Oxford) 2010; 49(4):812-9
<i>Reveille 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji GOL podawano w dawkowaniu niezgodnym z ChPL.	Reveille J.D., Deodhar A., Caldron P.H. i in., <i>Safety and Efficacy of Intravenous Golimumab in Adults with Ankylosing Spondylitis: Results through 1 Year of the GO-ALIVE Study</i> , J Rheumatol. 2019; 46(10):1277-1283
<i>Reveille 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji GOL podawano w dawkowaniu niezgodnym z ChPL.	Reveille J.D., Deodhar A., Ince A. i in., <i>Effects of Intravenous Golimumab on Health-Related Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis: 28-Week Results of the GO-ALIVE Trial</i> , Value Health. 2020; 23(10):1281-1285
<i>Reveille 2020a</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji GOL podawano w dawkowaniu niezgodnym z ChPL.	Reveille J.D., Hwang M.C., Danve A. i in., <i>The effect of intravenous golimumab on health-related quality of life and work productivity in adult patients with active ankylosing spondylitis: results of the phase 3 GO-ALIVE trial</i> , Clin Rheumatol. 2020

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Revicki 2008</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>ATLAS</i> , w której oceniano wpływ terapii na zmęczenie i ból. W publikacji nie przedstawiono danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy.	Revicki D.A., Luo M.P., Wordsworth P. i in., <i>Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS)</i> , J Rheumatol. 2008; 35(7):1346-53
<i>Ritchlin 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz.	Ritchlin C., Maksymowych W., <i>MRI outcomes in AS patients after two years of etanercept therapy</i> , Current rheumatology reports 2006; 8(4): 253-254
<i>Sieper 2014</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu INF+naproksen porównywano z PLC+naproksen. Co więcej w PL i w CHPL nie wskazano by w ZZSK INF miał być stosowany w skojarzeniu z naproksenem. Populacja chorych z badania nie wykazywała oporności na NLPZ-y.	Sieper J., Lenaerts J., Wollenhaupt J. i in., <i>Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1</i> , Ann Rheum Dis. 2014; 73(1):101-7
<i>Sieper 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>RAPID-axSpA</i> w której oceniano wpływ badanych terapii na punkty raportowane przez chorych, w tym jakość życia. W publikacji analizowano dane dla AsQol ale nie przedstawiono danych po 12 tygodniach obserwacji.	Sieper J., Kivitz A., van Tubergen A. i in., <i>Impact of Certolizumab Pegol on Patient-Reported Outcomes in Patients With Axial Spondyloarthritis</i> , Arthritis Care Res (Hoboken) 2015; 67(10):1475-80
<i>Sieper 2016</i>	Niewłaściwy komparator	Publikacja do wykluczonego badania <i>INFAST (Sieper 2014)</i> .	Sieper J., Rudwaleit M., Lenaerts J. i in., <i>Partial remission in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in treatment with infliximab plus naproxen or naproxen alone: associations between partial remission and baseline disease characteristics</i> , Rheumatology (Oxford) 2016; 55(11):1946-1953
<i>Sieper 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>MEASURE 2</i> w której wyniki analizowano w zależności od poprzedniego zastosowania przez chorych inhibitorów TNF. Nie przedstawiono danych dla populacji ogółem.	Sieper J., Deodhar A., Marzo-Ortega H., i in., <i>Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study</i> , Ann Rheum Dis. 2017 Mar;76(3):571-592
<i>Song 2011</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównano terapię ETA vs sulfasalazyna.	Song I.H., Hermann K.G., Haibel H. i in., <i>Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis:</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>results of the ESTHER trial at week 48</i> , Ann Rheum Dis. 2011; 70(7):1257-63
<i>Song 2012</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównano terapię ETA vs sulfasalazyna.	Song I.H., Althoff C.E., Haibel H. i in., <i>Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial</i> , Ann Rheum Dis. 2012; 71(7):1212-5
<i>Tam 2014</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie pilotażowe, w którym uczestniczyli chorzy z 1 ośrodka z Chin.	Tam L.S., Shang Q., Kun E.W. i in., <i>The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis—a randomized, placebo-controlled pilot trial</i> , Rheumatology (Oxford) 2014; 53(6):1065-74
<i>van der Heijde 2006a</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania ASSERT w której oceniano wpływ leczenia na produktywność w pracy.	van der Heijde D., Han C., DeVlam K. i in., <i>Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial</i> , Arthritis Rheum. 2006; 55(4):569-74
<i>van der Heijde 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ATLAS, w której oceniano dane dla podgrupy chorych z całkowitą ankylozą kręgosłupa. W grupie interwencji i komparatora było mniej niż 10 chorych.	van der Heijde D., Pangan A.L., Schiff M.H. i in., <i>Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis</i> , Ann Rheum Dis. 2008; 67(9):1218-21
<i>van der Heijde 2008a</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ASSERT w której oceniano wpływ leczenia na progresję uszkodzeń strukturalnych. W publikacji dane z badania ASSERT porównywano z danymi z bazy OASIS. Dane analizowano łącznie dla grupy PLC i INF z badania ASSERT.	van der Heijde D., Landewé R., Baraliakos X. i in., <i>Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis</i> , Arthritis Rheum. 2008; 58(10):3063-70
<i>van der Heijde 2009</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania ATLAS. W publikacji nie przedstawiono danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy dla okresu obserwacji analizowanego w ramach NMA.	van der Heijde D.M., Revicki D.A., Gooch K.L. i in., <i>Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis</i> , Arthritis Res Ther. 2009; 11(4):R124

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>van der Heijde 2012</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu przeprowadzono porównawczą ocenę ETA vs sulfasalazyna.	van der Heijde D., Braun J., Dougados M. i in., <i>Sensitivity and discriminatory ability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial</i> , Rheumatology (Oxford) 2012; 51(10):1894-905
<i>van der Heijde 2013</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania GO-RAISE. W publikacji analizowano wpływ terapii na 3 wskaźniki zapalenia przyczepów ścięgniastych	van der Heijde D., Braun J., Deodhar A. i in., <i>Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE)</i> , Rheumatology (Oxford) 2013; 52(2):321-5
<i>van der Heijde 2018</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania RAPID-axSpA. W publikacji oceniano wpływ leczenia na produktywność w pracy i czynności domowe.	van der Heijde D., Braun J., Rudwaleit M. i in., <i>Improvements in workplace and household productivity with certolizumab pegol treatment in axial spondyloarthritis: results to week 96 of a phase III study</i> , RMD Open. 2018; 4(1):e000659
<i>Visvanathan 2008</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania ASSERT w której oceniano wpływ leczenia na biomarkery stanu zapalnego.	Visvanathan S., Wagner C., Marini J.C. i in., <i>Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab</i> , Ann Rheum Dis. 2008; 67(4):511-7
<i>Visvanathan 2009</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania ASSERT w której oceniano związek między gęstością mineralną kości a biomarkerami obrotu kostnego i zapalenia.	Visvanathan S., van der Heijde D., Deodhar A. i in., <i>Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis</i> , Ann Rheum Dis. 2009; 68(2):175-82
<i>Wagner 2012</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania GO-RAISE. W publikacji analizowano biomarkery związane z poprawą kliniczną.	Wagner C., Visvanathan S., Braun J. i in., <i>Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab</i> , Annals of the rheumatic diseases 2012; 71(5):674-680
<i>Wanders 2004</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania Gorman 2002 w której oceniano szybkość reagowania i zdolność do rozróżniania różnych miar odzwierciedlających aktywność i funkcję choroby	Wanders A.J., Gorman J.D., Davis J.C. i in., <i>Responsiveness and discriminative capacity of the assessments in ankylosing spondylitis disease-controlling antirheumatic therapy core set and other</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		zawartych w podstawowym zestawie ASAS DC-ART.	<i>outcome measures in a trial of etanercept in ankylosing spondylitis</i> , Arthritis Rheum. 2004; 51(1):1-8
<i>Webers 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>ASSERT</i> w której oceniano wpływ leczenia na redukcję objawów depresyjnych. W ramach publikacji analizowano dane jedynie dla podgrupy chorych (16 chorych w grupie INF i jedynie 7 chorych w grupie PLC).	Webers C., Stolwijk C., Schiepers O. i in., <i>Infliximab treatment reduces depressive symptoms in patients with ankylosing spondylitis: an ancillary study to a randomized controlled trial (ASSERT)</i> , Arthritis Res Ther. 2020; 22(1):225
<i>Wei 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie otwarte, krzyżowe. Liczba chorych zrandomizowanych do obu grup wynosiła po 9 chorych (tzn. poniżej 10 chorych).	Wei J.C., Tsou H.K., Leong P.Y. i in., <i>Head-to-Head Comparison of Etanercept vs. Adalimumab in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: An Open-Label Randomized Controlled Crossover Clinical Trial</i> , Front Med (Lausanne). 2020; 7:566160

14.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 58.
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 59.
Skala AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak Nie
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Tak Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	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.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Tak Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Tak Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Tak Nie Nie ma zastosowania

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		Odpowiedź
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 Nie ma zastosowania
13	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak Nie
14	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Tak Nie
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>	Tak Nie Nie ma zastosowania
16	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem
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

Tabela 60.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 61.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

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

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

Tabela 62.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

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

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

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

14.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 65.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Rozdział 3.6.2 i 4.6
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Rozdział 3.6.1 i 14.5, 14.6
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdział 5 i 6 oraz 7
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.6.2 i 4.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdział 3.4, 4.4, 14.2, 14.3
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	Rozdział 3.6, 4.6 i 14.8
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 / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Rozdział 14.7 i 4.6.1
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Rozdział 14.7 i 4.6.1

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Rozdział 14.7 i 4.6.1
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Rozdział 14.7 i 4.6.1
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Rozdział 14.7 i 4.6.1
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Rozdział 14.7 i 4.6.1, 4.6.2
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Rozdział 14.7 i 4.6.1
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Rozdział 14.7 i 4.6.1
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	Rozdział 5 i 6 oraz 7
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)	Rozdział 10 i 8

15. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	24
Tabela 2. Wstępna charakterystyka włączonego badania pierwotnego	32
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania <i>SELECT-AXIS</i> <i>I</i>	34
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>SELECT-AXIS I</i> wg zaleceń Cochrane	42
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>SELECT-AXIS I</i> (wersja skrótowa).....	44
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	46
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA)	51
Tabela 8. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 1 (dane demograficzne)	62
Tabela 9. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2 (metodyka).....	66
Tabela 10. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 3 (kryteria włączenia i wykluczenia, utrata chorych)	73
Tabela 11. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do NMA	90
Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA	95
Tabela 13. Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 w czasie 12-16 tygodni.....	102

Tabela 14. Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w czasie 12-16 tygodni.....	103
Tabela 15. Częstość występowania BASDAI50 w czasie 12-16 tygodni	103
Tabela 16. Wyniki NMA dla odpowiedzi ASAS20 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI).....	107
Tabela 17. Wyniki NMA dla odpowiedzi ASAS40 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI).....	107
Tabela 18. Wyniki NMA dla odpowiedzi BASDAI50 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI).....	107
Tabela 19. Wyniki NMA dla odpowiedzi ASAS20 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI).....	105
Tabela 20. Wyniki NMA dla odpowiedzi ASAS40 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI).....	106
Tabela 21. Wyniki NMA dla odpowiedzi BASDAI50 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI).....	106
Tabela 22. Częstość występowania odpowiedzi ASAS	111
Tabela 23. Zmiana wyniku ASAS HI względem wartości początkowych	114
Tabela 24. Częstość występowania odpowiedzi ASDAS	116
Tabela 25. Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych	117
Tabela 26. Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50.....	119
Tabela 27. Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych	120
Tabela 28. Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych	122
Tabela 29. Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych	122
Tabela 30. Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych.....	123

Tabela 31. Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI względem wartości początkowych	124
Tabela 32. Częstość poprawy wyniku ASQoL	124
Tabela 33. Zmiana wyniku kwestionariusza ASQoL względem wartości początkowych	125
Tabela 34. Zmiana wyniku SPARCC MRI względem wartości początkowych	126
Tabela 35. Zmiana wyniku MASES dla przyczepów ścięgnistych	127
Tabela 36. Zmiana w ocenie aktywności choroby wg chorego względem wartości początkowych	127
Tabela 37. Zmiana w ocenie nasilenia bólu pleców względem wartości początkowej	128
Tabela 38. Częstość występowania zgonów	129
Tabela 39. Częstość występowania działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia	130
Tabela 40. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	131
Tabela 41. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia	134
Tabela 42. Wyniki badań laboratoryjnych	141
Tabela 43. Zmiana wartości wyników badań laboratoryjnych względem wartości początkowych	142
Tabela 44. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych upadacytytibem, adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem i sekukinumabem w ramach badań klinicznych oraz/ lub zgłoszonych po wprowadzeniu danego produktu leczniczego na rynek	148
Tabela 45. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Rinvoq™	180

Tabela 46. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem.....	189
Tabela 47. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem.....	191
Tabela 48. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla upadacytynibu w populacji docelowej	217
Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	218
Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie pośrednie (NMA)	218
Tabela 51. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	220
Tabela 52. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy	222
Tabela 53. Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2.....	223
Tabela 54. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	230
Tabela 55. Kryteria Cook.....	245
Tabela 56. Skala AMSTAR 2.....	245
Tabela 57. Ocena jakości danych wg skali Jadad	246
Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	247
Tabela 59. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	248
Tabela 60. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	250
Tabela 61. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	250
Tabela 62. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	251

16. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji29

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji56

17. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Rinvoq™ (upadacytyrib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, MAHTA, Warszawa 2021 r.
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod, 2019
Bechman 2020	Bechman K., Yates M., Norton S. i in., Placebo response in rheumatoid arthritis clinical trials, J Rheumatol. 2020 Jan; 47(1): 28–34
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 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (data dostępu: 12.01.2021 r.)
Higgins 2020	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1, The Cochrane Collaboration 2020, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 12.01.2021 r.)
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: complicationadjusted 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, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 12.02.2021 r.)
PRISMA	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu: 12.02.2021 r.)
Richard 2018	Richard N., Haroon N., Tomlinson G. i in., Establishing the Minimal Clinically Important Difference (MCID) for the Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL), Establishing the Minimal Clinically Important Difference (MCID) for the Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) https://acrabstracts.org/abstract/establishing-the-minimal-clinically-important-difference-mcid-for-the-ankylosing-spondylitis-quality-of-life-questionnaire-asqol/ data dostępu: 22.02.2021 r.)
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Opracowania wtórne włączone do analizy	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Lee 2020	Lee Y., Song G., <i>Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials</i> , Z Rheumatol. 2020 Dec 18
Publikacje włączone do analizy (porównanie bezpośrednie)	
[REDACTED]	[REDACTED]
Deodhar 2020a	Deodhar A., Van Der Heijde D., Sieper J. i in., Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: 1-Year Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with Open-Label Extension, Arthritis and Rheumatology (2020) 72:SUPPL 10 (4060-4063)
EMA 2020	EMA, Assessment report Rinvoq, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 10.02.2021 r.)
Kiltz 2020	Kiltz U., Sieper J., Deodhar A., i in., Improvements in global functioning and health-related quality of life and their association with disease activity and functional improvement in patients with active ankylosing spondylitis treated with upadacitinib: Results from the select-axis 1 trial, Annals of the Rheumatic Diseases (2020) 79:SUPPL 1 (420-421)
van der Heijde 2019	Van der Heijde D., Song I., Pangan A., i in., Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2108-2117
van Der Heijde 2019a	Van Der Heijde D., Song I.-H., Pangan A., Deodhar A., i in., Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 2/3 clinical study of patients with Active Ankylosing Spondylitis Arthritis and Rheumatology (2019) 71 Supplement 10 (4839-4841)
Publikacje włączone do NMA (dla komparatorów)	
Baeten 2015	Baeten D., Sieper J., Braun J., i in., Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis, N Engl J Med. 2015 Dec 24;373(26):2534-48
Barkham 2010	Barkham N., Coates L., Keen H, i in., Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis, Ann Rheum Dis. 2010 Nov;69(11):1926-8
Braun 2002	Braun J., Brandt J., Listing J., i in., Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial, Lancet. 2002 Apr 6;359(9313):1187-93
Braun 2015	Braun J., Sieper J, Aelion J. i in., Secukinumab Improves Multiple Parameters Of Disease Activity In Subjects With Active Ankylosing Spondylitis Through 52 Weeks Of Subcutaneous Therapy: Data From The Phase 3 Measure 2 Study, Annals of the Rheumatic Diseases 74(Suppl 2):1147-1147
Calin 2004	Calin A., Dijkmans B., Emery P., i in., Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis., Ann Rheum Dis. 2004 Dec;63(12):1594-600
Davis 2003	Davis J., Van Der Heijde D, Braun J, i in., Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial., Arthritis Rheum. 2003 Nov;48(11):3230-6
Dougados 2011	Dougados M., Braun J, Szanto S, i in., Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). Ann Rheum Dis. 2011 May;70(5):799-804
Gorman 2002	Gorman J., Sack K., Davis J., Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha, N Engl J Med. 2002 May 2;346(18):1349-56

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Inman 2008	Inman R., Davis J., Heijde D., i in., Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial, <i>Arthritis Rheum.</i> 2008 Nov;58(11):3402-12
Kivitz 2018	Kivitz A., Wagner U., Dokoupilova E. i in., Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study, <i>Rheumatol Ther.</i> 2018 Dec;5(2):447-462
Landewé 2014	Landewé R., Braun J., Deodhar A., i in., Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study <i>Ann Rheum Dis.</i> 2014 Jan;73(1):39-47
Marzo-Ortega 2017	Marzo-Ortega H., Sieper J., Kivitz A, i in., Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2017 Jul;69(7):1020-1029
Pedersen 2016	Pedersen S., Poddubnyy D., Sørensen I., i in., Course of Magnetic Resonance Imaging-Detected Inflammation and Structural Lesions in the Sacroiliac Joints of Patients in the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Danish Multicenter Study of Adalimumab in Spondyloarthritis, as Assessed by the Berlin and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Methods., <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2016 Feb;68(2):418-29
van der Heijde 2005	Van der Heijde D., Dijkmans B., Geusens P., i in., Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT)., <i>Arthritis Rheum.</i> 2005 Feb;52(2):582-91
van der Heijde 2006	Van der Heijde D., Da Silva J., Dougados M., i in., Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2006 Dec;65(12):1572-7
van der Heijde 2006b	Van der Heijde D., Kivitz A., Schiff M. i in., Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 Jul;54(7):2136-46
van der Heijde 2014	Van der Heijde D., Deodhar A., Braun J. i in., The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial, <i>J Rheumatol.</i> 2014 Jun;41(6):1095-103
van der Heijde 2018a	Van der Heijde D., Cheng-Chung Wei J., Dougados M., i in., Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial, <i>Lancet.</i> 2018 Dec 8;392(10163):2441-2451
Zestawienie profili bezpieczeństwa	
ChPL Cimzia®	EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 10.02.2021 r.)
ChPL Cosentyx®	EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 10.02.2021 r.)
ChPL Enbrel®	EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 10.02.2021 r.)
ChPL Humira®	EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 10.02.2021 r.)
ChPL Remicade®	EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 10.02.2021 r.)
ChPL Simponi®	EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 10.02.2021 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports	ADRReports, http://www.adrreports.eu/pl/search.html (data dostępu: 10.02.2021 r.)
ChPL Rinvoq™	EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 10.02.2021 r.)
FDA 2019	FDA, Highlights Of Prescribing Information Rinvoq, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211675s000lbl.pdf (data dostępu: 10.02.2021 r.)
FDA 2020	FDA, July - September 2020 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse (data dostępu: 10.02.2021 r.)
WHO UMC	WHO, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 10.02.2021 r.)