

Analiza Kliniczna

XELJANZ (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią
zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK),
u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 6 lipca 2022 r.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Spis treści

Wykaz skrótów.....	9
Streszczenie	14
ANALIZA KLINICZNA	23
1 Cel opracowania.....	24
2 Metodyka	24
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	24
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	25
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	25
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	27
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	28
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	29
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	29
2.2 Ocena bezpieczeństwa	29
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	29
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	30
2.5 Analiza statystyczna.....	30
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	32
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	38
5 Tofacytynib + SoC versus placebo + SoC – badania z randomizacją	40
5.1 Opis metodyki włączonych badań	40
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	45
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	45
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	52
5.2.3 Ocena zgodności populacji badań RCT dla TOF 5 z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	56
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	58
5.4 Skuteczność kliniczna.....	61
5.4.1 Definicje punktów końcowych	62
5.4.2 Odpowiedź według kryteriów ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis International Society).....	66

5.4.3	Wskaźnik aktywności osiowej spondyloartropatii ASDAS (<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>).....	75
5.4.4	Odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>) ...	80
5.4.5	Ocena objawów zapalenia wg SPARCC (<i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>) na podstawie wyniku rezonansu magnetycznego	83
5.4.6	Pozostałe punkty końcowe.....	92
5.4.7	Jakość życia – punkty oceniane przez pacjentów (PROs)	94
5.4.7.1	Kwestionariusz SF-36 (<i>Short Form – 36 Health Survey Questionnaire</i>).....	94
5.4.7.2	Ocena zmęczenia FACIT-F (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale</i>)	101
5.4.7.3	Kwestionariusz ASQoL (<i>The Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>)	101
5.4.7.4	Kwestionariusz ED-5D oraz WPAI (<i>Work Productivity & Activity Impairment Questionnaire: Spondyloarthritis</i>)	102
5.4.7.5	Ocena bólu.....	106
5.4.7.6	Ocena zmęczenia.....	108
5.4.7.7	Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy (MCID) lub wyniku w zakresie normy w ocenie jakości życia.....	110
5.5	Bezpieczeństwo	112
5.5.1	AEs ogółem.....	113
5.5.2	SAEs ogółem.....	114
5.5.3	Poważne (<i>severe</i>) AEs ogółem.....	116
5.5.4	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs)	116
5.5.5	Zakończenie leczenia z powodu AEs.....	117
5.5.6	Zmniejszenie dawki lub czasowe przerwanie leczenia z powodu AEs	118
5.5.7	Zgony.....	119
5.5.8	Najczęstsze AEs	119
5.5.9	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi)	124
5.5.10	Ocena parametrów laboratoryjnych.....	126
6	Tofacytynib vs zdefiniowane komparatory – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)	128
6.1	Metodyka i zakres przeprowadzonych analiz	128
6.1.1	128
6.1.2	Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego	136

6.1.3	Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim	137
6.2	Analiza heterogeniczności	140
6.2.1	Metodyka analizowanych badan	140
6.2.2	Populacja uwzględniona w analizowanych badaniach	174
6.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	174
6.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	217
6.2.2.3	Ocena zgodności populacji badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	263
6.2.3	Charakterystyka procedur zastosowanych w analizowanych badaniach	272
6.3	Skuteczność kliniczna.....	301
6.3.1	ASAS20 – co najmniej 20% poprawa w aktywności choroby.....	301
6.3.1.1	Populacja ogółem	301
6.3.1.2	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie	306
6.3.1.3	Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi	310
6.3.2	ASAS40 – co najmniej 40% poprawa w aktywności choroby.....	312
6.3.2.1	Populacja ogółem	312
6.3.2.2	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	318
6.3.2.3	Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi	322
6.3.3	ASAS5/6 – co najmniej 20% poprawa w ≥ 5 z 6 domen	324
6.3.3.1	Populacja ogółem	324
6.3.3.2	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	328
6.3.3.3	Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi	330
6.3.4	BASDAI50 – co najmniej 50% poprawa w aktywności choroby	333
6.3.4.1	Populacja ogółem	333
6.3.4.2	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	338
6.3.4.3	Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi	342
6.3.5	BASDAI – zmiana aktywności choroby.....	344
6.3.5.1	Populacja ogółem	344
6.3.5.2	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	349
6.3.5.3	Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi	353
6.3.6	BASFI – zmiana wskaźnika oceny czynnościowej.....	355
6.3.6.1	Populacja ogółem	355
6.3.6.2	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	361

6.3.6.3	Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi	365
6.3.7	BASMI – zmiana wskaźnika ruchomości kręgosłupa.....	367
6.3.7.1	Populacja ogółem	367
6.3.7.2	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	372
6.3.7.3	Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi	376
6.3.8	ASDAS – zmiana aktywności osiowej spondyloartropatii	376
6.3.8.1	Populacja ogółem	376
6.3.8.2	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	380
6.3.8.3	Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi	383
6.3.9	CRP/hsCRP – marker stanu zapalnego	385
6.3.9.1	Populacja ogółem	385
6.3.9.2	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	390
6.3.9.3	Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi	394
6.3.10	ASQoL – jakość życia w przebiegu ZZSK	396
6.3.10.1	Populacja ogółem.....	396
6.3.10.2	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie	399
6.3.10.3	Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi.....	401
6.3.11	SF-36 PCS – jakość życia (komponenta fizyczna).....	404
6.3.11.1	Populacja ogółem.....	404
6.3.11.2	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie	409
6.3.11.3	Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi.....	413
6.4	Bezpieczeństwo	415
6.4.1	Zakończenie leczenia z powodu AEs.....	415
6.4.2	Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane	418
6.5	Podsumowanie wyników porównania pośredniego	421
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	426
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	440
9	Badania w toku.....	443
10	Wyniki	444
11	Ograniczenia	453
12	Dyskusja	456
13	Wnioski końcowe	461
14	Załączniki.....	462

14.1	Szczegóły oceny RoB2 badań RCT.....	462
14.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	504
14.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	504
14.2.2	Skala Jadad.....	509
14.2.3	Skala NICE	509
14.2.4	Skala NOS.....	510
14.2.5	Skala AMSTAR 2	513
14.2.6	<i>The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)</i>	519
14.2.7	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)</i>	520
14.2.8	<i>Bath AS Disease Activity Index (BASDAI)</i>	521
14.2.9	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)</i>	521
14.2.10	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)</i>	522
14.2.11	<i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)</i>	522
14.2.12	<i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC)</i>	522
14.2.13	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F)</i>	523
14.2.14	<i>Short Form – 36 Health Survey Questionnaire (SF-36)</i>	523
14.2.15	Kwestionariusz EQ-5D.....	524
14.2.16	<i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)</i>	524
14.2.17	<i>Work Productivity & Activity Impairment Questionnaire: Spondyloarthritis (WPAI)</i>	525
14.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	526
14.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa TOF.....	528
14.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	528
14.6	Badania wykluczone w aktualizacji przeglądu w ramach metaanalizy sieciowej (NMA), na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia	528
14.7	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	529
14.8	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	530
14.9	Publikacje włączone do NMA	531
14.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	533
14.11	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend – aktualizacja przeglądu w ramach metaanalizy sieciowej (NMA)	534

14.12 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	536
Wkład autorów w opracowanie raportu	550
Spis Tabel	551
Spis Wykresów	562
Piśmiennictwo	568

Wykaz skrótów

ADA	Adalimumab
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESIs	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events Of Special Interest</i>)
ALC	Całkowita liczba limfocytów (z ang. <i>Absolute Lymphocyte Count</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
ANC	Całkowita liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score using hsCRP</i>
ASQoL	<i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
AWA	Analiza weryfikacyjna agencji
AZA	Azacytydyna
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
BCG	Szczepionka przeciw gruźlicy, <i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
bd.	Brak danych
bLMPCh	Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i>)
BID	Dwa razy dziennie (z łac. <i>Bis In Die</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
CERT	Certolizumab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
COX-1	Cyklooksygenaza 1
CrCl	Klirens kreatyniny (z ang. <i>Creatinine Clearance</i>)
CRP	Białko C-reaktywne
ksLMPCh	Konwencjonalne, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i>)
CYC	Cyklosporyna
DIC	<i>Deviance Information Criterion</i>
LMPCh	Leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBV	Wirus <i>Epsteina-Barra</i>

eGFR	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Elektrokardiografia (z ang. <i>Electrocardiography</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESR	Odczyn Biernackiego, opad Biernackiego, wskaźnik opadania erytrocytów (z ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i>)
ETA	Etanercept
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FSH	Hormon folikulotropowy, folikulotropina (z ang. <i>Follicle-Stimulating Hormone</i>)
GGN	Górna granica normy
GKS	Glikokosteroidy, Kortykosteroidy
GOL	Golimumab
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCQ	Hydroksychlorochina
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HDL	Lipoproteina o wysokiej gęstości, lipoproteina o dużej gęstości, frakcja lipoproteiny osocza krwi o wysokiej gęstości (z ang. <i>High-Density Lipoprotein</i>)
HIV	Wirus nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HLA-B27	Ludzki antygen leukocytarny B27
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
hsCRP	Białko CRP oznaczane metodą ultraczułą (z ang. <i>High-Sensitivity C-Reactive Protein</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IBD	Zapalna choroba jelit (z ang. <i>Inflammatory Bowel Disease</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IFX	Infliksymab
IL-17	Interleukina 17
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>Interquartile range</i>)
IR	Niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja (z ang. <i>Inadequate Response or Intolerance</i>)
IRT	Interaktywna system głosowy (z ang. <i>Interactive Response Technology</i>)
IS	Istotne statystyczne
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IXE	Iksekizumab
JAK	Kinazy janusowe (z ang. <i>Janus-Activated Kinases</i>)

JSEQ	<i>Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire</i>
LDA	Niska aktywność choroby (z ang. <i>Low Disease Activity</i>)
LDL	Lipoproteina o niskiej gęstości, lipoproteina o małej gęstości (z ang. <i>Low-Density Lipoprotein</i>)
LEF	Leflunomid
LOCF	Metoda imputacji brakujących danych (z ang. <i>Last Observation Carried Forward</i>)
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów (z ang. <i>Least Squares Mean</i>)
ŁZS	Łuszczykowe zapalenie stawów
MACE	Poważne niepożądane zdarzenia sercowe (z ang. <i>Major Adverse Cardiac Event</i>)
MASES	<i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>
MCID	Minimalna istotna klinicznie różnica (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MCMC	Metoda łańcuchów Markowa Monte Carlo
MCS	Sumaryczna komponenta psychiczna (z ang. <i>Mental Component Summary</i>),
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MES	Mesalazyna
MIC	Minimalna istotna zmiana (z ang. <i>Minimally Important Changes</i>)
MID	Minimalna istotna różnica (z ang. <i>Minimal Important Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MRI	Rezonans magnetyczny
MTC	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i>)
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Niemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i>)
NMSC	Nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry (z ang. <i>Non-Melanoma Skin Cancer</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>

NRS	Skala numeryczna (z ang. <i>Numerical Scale</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca (z ang. <i>New York Heart Association</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OSM	Doustne małe cząsteczki (z ang. <i>Oral Small Molecules</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PBO	Placebo
PCS	Wymiar fizyczny jakości życia (z ang. <i>Physical Component Scale</i>)
per	Percentyl
PGA	Ogólna ocena aktywności choroby przez badacza (z ang. <i>Physician's Global Assessment of Disease Activity</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study design</i>)
PLT	Płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PP	Populacja zgodna z protokołem (z ang. <i>Per-Protocol</i>)
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PtGA	Ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta (z ang. <i>Patient's Global Assessment of Disease Activity</i>)
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QIDS-SR16	
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i>)
ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
RPT	Rada Przejrzystości
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Radiogram
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SC	Podskórnice (łac. <i>Subcutis</i>)
SCJ	Liczba obrzękniętych stawów (z ang. <i>Swollen Joint Count</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)

SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SEC	Sekukinumab
SEM	Standardowy błąd pomiaru (z ang. <i>Standard Error of Measurement</i>)
SF-36 MCS	<i>Short Form 36 Mental Component Score</i>
SF-36 PCS	<i>Short Form 36 Physical Component Score</i>
SF-36v2	<i>Short Form-36 Health Survey Version 2 Physical Component Summary</i>
SIJ	Staw krzyżowo-biodrowy (z ang. <i>Sacroiliac Joint</i>)
SJC	Liczba obrzękniętych stawów (z ang. <i>Swollen joint count</i>)
SpA	Spondyloartropatia
SPARCC	<i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>
SPARCC	<i>SPondyloArthritis Research Consortium of Canada</i>
SSZ	Sulfasalazyna
TB	Gruźlica (łac. <i>Tuberculosis</i> , ang. <i>Tubercule Bacillus</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TJC	Liczba tkliwych stawów (z ang. <i>Tender Joint Count</i>)
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TNFi	Inhibitor czynnika martwicy nowotworu (z ang. <i>Tumour Necrosis Factor Inhibitor</i>)
TOF	Tofacytynib
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
csLMPCh	Celowane, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i>)
UK	Wielka Brytania (z ang. <i>United Kingdom</i>)
UPA	Upadacytynib
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
usCRP	Białko CRP oznaczane metodą ultraczułą (z ang. <i>Ultrasensitive C-Reactive Protein</i>)
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
WBC	Całkowita liczba białych krwinek (z ang. <i>Absolute White Blood Cell Count</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
WPAI	<i>Work Productivity & Activity Impairment Questionnaire: Spondyloarthritis</i>
WZJG	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby
WZW B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C
ZSSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, w ramach programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny tofacytynibu w

leczeniu ZZSK w porównaniu do zdefiniowanych aktywnych komparatorów.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** Pacjenci z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroilitis w badaniu RTG (ZZSK), z aktywną postacią choroby oraz z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwpalne;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Tofacytynib, w postaci tabletek powlekanych doustnych, podawany w dawce zgodnej z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla chorych na ZZSK: 5 mg dwa razy na dobę [TOF 5 BID];
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** Leki ujęte w obowiązującym programem lekowym, w dawkach zarejestrowanych (upadacytynib, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, iksekizumab). Celem umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego – placebo;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** skuteczność kliniczna: odpowiedź według kryteriów ASAS (w tym ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, częściowa remisja), wskaźnik aktywności osiowej spondyloartropatii ASDAS (w tym choroba nieaktywna, niska aktywność choroby, klinicznie istotna poprawa, znacząca poprawa), odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (w tym BASDAI50), ocena czynnościowa BASFI, ocena ruchomości kręgosłupa BASMI, zapalenie przyczepów

ścięgniętych w spondyloartropatii MASES, ocena spondyloartropatii w MRI SPARCC, liczba obrzękniętych stawów, markery stanu zapalnego (CRP/hsCRP); jakość życia i ocena produktywności; bezpieczeństwo;

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**
 - Tofacytynib – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej;
 - Włączano badania o okresie leczenia wystarczającym do wykonania wiarygodnej oceny skuteczności klinicznej (ocena odpowiedzi na leczenie określona w ChPL dla poszczególnych leków)

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Włączono 2 przeglądy systematyczne, w *Ungprasert 2017* w nie wykazano istotnych różnic w częstości uzyskiwania ASAS20 między

starszymi TNFi, sekukinumabem, certolizumabem, a tofacytynibem – zaznaczyć należy, że w przeglądzie tym uwzględniono badanie II fazy oceniające różne (w tym niezarejestrowane) dawki tofacytynibu, a w ocenie wykorzystano jedynie dawkę 10 mg. W *Deodhar 2020* z kolei potwierdzono znamienne skutecznosc TOF 5 względem placebo w ramach oceny ASAS20 i BASDAI (w przeglądzie również uwzględniono badanie II fazy, ale w obliczeniach wykorzystano wyniki dla wszystkich ocenianych dawek leku). W porównaniu do innych leków uwzględnionych w porównaniu pośrednim w tym opracowaniu tofacytynib w dawce 5 mg był lekiem uzyskującym najwyższy ranking (SUCRA: 93%) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie ASAS20.

Włączone przeglądy potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone.

Tofacytynib + SoC versus placebo + SoC – badania z randomizacją

Do oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa tofacytynibu w dawce 5 mg (TOF 5) włączono 2 bardzo dobrej jakości badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo: badanie 3 fazy – *Deodhar 2021* (+ dodatkowa publikacja *Navarro-Compán 2022*) i badanie 2 fazy – *van der Heijde 2017* (+ dodatkowe publikacje *Maksymowych 2018* i *Ogdie 2020*). Badanie *Deodhar 2021* składało się z dwóch etapów: fazy podwójnie zaślepionej (tygodnie 0-16), w której chorzy w wyniku randomizacji zostali przydzieleni do dwóch grup (TOF 5 i PBO) oraz otwartej fazy (tygodnie 16-48), w której wszyscy pacjenci otrzymywali TOF 5 bez zaślepienia. W badaniu *van der Heijde 2017* leczenie TOF 5 vs PBO trwało 12 tygodni, po czym następował 4-tygodniowy okres

obserwacji. Były to wielośrodkowe, międzynarodowe badania kliniczne i udział w nich brały również ośrodki z Polski. Obywa finansowała firma Pfizer Inc.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono populację pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Obydwa badania uzyskały maksymalną ocenę 5 punktów w skali Jadad. W badaniach zastosowano poprawną procedurę randomizacji i utrzymywano podwójne zaślepienie za pomocą placebo dopasowanego do leku.

Populację obydwu badań stanowiło ogółem 372 chorych na aktywne ZZSK; 185 otrzymało tofacytynib 5 mg [TOF 5], a 187 placebo [PBO]. W badaniu *Deodhar 2021* udział wzięło 269 pacjentów, 133 włączono do grupy TOF 5 i 136 do grupy PBO. Natomiast w badaniu *van der Heijde 2017* w poszczególnych grupach było ponad dwukrotnie mniej pacjentów, 52 w grupie TOF 5 i 51 w grupie PBO (obecne były jeszcze dwie grupy po 52 pacjentów z różnymi dawkami TOF, niezalecanymi w ChPL, które nie zostały uwzględnione w raporcie). Autorzy podali, że charakterystyki wyjściowe włączonej populacji były dobrze zbalansowane między grupami.

Populacja oceniana w badaniach RCT uwzględnionych w raporcie jest reprezentatywna dla populacji, która będzie leczona w ramach programu lekowego.

Skuteczność kliniczna

W badaniach *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017* porównawcza analiza efektywności klinicznej uwzględniała populację pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W pierwszym badaniu wyniki pochodzą z okresu 16 tygodni leczenia, a w drugim z 12 tygodni.

Odpowiedź według kryteriów ASAS (*The Assessment of SpondyloArthritis International Society*).

Odpowiedź **ASAS20** uzyskało blisko dwukrotnie więcej chorych z grupy TOF 5 niż grupy PBO: 63,2% vs 32,6%; RB = 1,93 (95% CI: 1,53; 2,44); NNT = 4 (95% CI: 3; 5); $p < 0,0001$ [metaanaliza danych z badań]. Wyniki były znamienne statystycznie. Również w przypadku odpowiedzi **ASAS40** w obydwu badaniach wykazano znamienne statystycznie wyższość TOF 5 względem PBO: 42,2% vs 14,4%; RB = 2,91 (95% CI: 1,98; 4,29); NNT = 4 (95% CI: 3; 6); $p < 0,0001$ [metaanaliza danych z badań]. Analiza w podgrupach w badaniu *Deodhar 2021* w każdym przypadku spójnie wskazywała na korzyść ze stosowania TOF 5 w porównaniu do podania PBO.

W badaniu *Deodhar 2021* przedstawiono także wyniki oceny średnich zmian poszczególnych komponentów ASAS w czasie, dla każdej z nich wykazano istotnie statystycznie większą poprawę wyniku u chorych leczonych TOF 5 niż PBO:

- PtGA: MD = -1,56 (95% CI: -2,11; -1,01); $p < 0,0001$ [wynik badania *Deodhar 2021*];
- całkowity ból pleców: MD = -1,61 (95% CI: -2,14; -1,08); $p < 0,0001$ [wynik badania *Deodhar 2021*];
- BASFI: MD = -1,17 (95% CI: -1,58; -0,76); $p < 0,0001$ [metaanaliza];
- poranna sztywność: MD = -1,72 (95% CI: -2,25; -1,19); $p < 0,0001$ [wynik badania *Deodhar 2021*].

Częściową remisję wg ASAS uzyskało istotnie statystycznie więcej chorych leczonych TOF 5 w porównaniu do PBO: 16,2% vs 5,3%; RB = 3,01 (95% CI: 1,52; 5,95); NNT = 10 (95% CI: 6; 22); $p = 0,0015$ [metaanaliza]. Również **odpowiedź ASAS 5/6** stwierdzono u znamienne statystycznie większego odsetka chorych z grupy TOF 5

niż PBO: 45,4% vs 9,6%; RB = 4,70 (95% CI: 2,95; 7,48); NNT = 3 (95% CI: 3; 4); $p < 0,0001$ [metaanaliza].

Wskaźnik aktywności zapalenia stawów kręgosłupa ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*).

U chorych leczonych TOF 5 uzyskano istotnie statystycznie większą poprawę wyniku ASDAS-CRP [zmniejszenie] względem PBO: MD = -0,88 (95% CI: -1,04; -0,72); $p < 0,0001$ [metaanaliza]. Również w przypadku oceny zmian stężenia hsCRP wykazano, że leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg wpływa na istotnie statystycznie większą redukcję stężenia niż podawanie placebo: MD = -0,88 (95% CI: -1,04; -0,72); $p < 0,0001$ [metaanaliza].

Klinicznie istotną poprawę wg ASDAS (*clinically important improvement*) uzyskało istotnie statystycznie więcej chorych leczonych TOF 5 w porównaniu do PBO: 62,0% vs 21,4%, RB = 2,89 (95% CI: 2,15; 3,89); NNT = 3 (95% CI: 3;4); $p < 0,0001$ [metaanaliza]. **Znaczącą poprawę wg ASDAS** (*major improvement*) stwierdzono u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów z grupy TOF 5 niż PBO: 28,0% vs 6,7%; RB = 3,61 (95% CI: 1,10; 11,84); NNT = 6 (95% CI: 3; 36); $p = 0,0342$ [metaanaliza]. Prawdopodobieństwo uzyskania **niskiej aktywności choroby wg ASDAS** (*low disease activity*) [wynik $\geq 1,3$ i $< 2,1$] u chorych leczonych TOF 5 było istotnie statystycznie większe niż u chorych, którym podawano PBO: 43,2% vs 11,2%; RB = 3,81 (95% CI: 2,48; 5,87); NNT = 4 (95% CI: 3; 5); $p < 0,0001$ [metaanaliza]. **Nieaktywną chorobę wg ASDAS** (*inactive disease*) [wynik $< 1,3$] uzyskało więcej chorych leczonych TOF 5 niż PBO, jednak wynik istotny statystycznie uzyskano tylko w badaniu *Deodhar 2021*: 6,8% vs 0,0%; RB = 19,43 (95% CI: 1,14; 330,43); NNT = 15 (95% CI: 9; 44); $p = 0,0402$. Przeprowadzona metaanaliza danych z obu badań nie uzyskała istotnego statystycznie wyniku.

Odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

Leczenie TOF 5 wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania **odpowiedzi BASDAI 50** w porównaniu do PBO: 42,7% vs 19,2%, RB = 2,22 (95% CI: 1,58; 3,10); NNT = 5 (95% CI: 4; 7); $p < 0,0001$ [metaanaliza].

W obydwu badaniach wykazano istotną statystycznie poprawę (zmniejszenie) wyniku BASDAI w wyniku leczenia tofacytynibem 5 mg – **poprawa istotna klinicznie** (średnia zmiana wyniku w grupach TOF 5 > 2 jednostki). W wyniku przeprowadzonej metaanalizy wykazano istotnie statystycznie większą poprawę wyniku BASDAI w grupie TOF 5 względem PBO: MD = -1,33 (95% CI: -1,75; -0,91); $p < 0,0001$ [metaanaliza].

Wskaźnik ruchomości kręgosłupa BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*).

Wykazano większą poprawę ruchomości kręgosłupa pacjentów leczonych TOF 5 względem PBO o czym świadczy istotny statystycznie wynik średniej różnicy zmian wyniku **BASMI [zmniejszenie wyniku]** między grupami: MD = -0,38 (95% CI: -0,69; -0,07), $p = 0,0168$ [metaanaliza].

Ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych MA-SES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*).

Redukcja punktacji była wyższa w grupie TOF 5, wyniki nie osiągnęły progu znamienności statystycznej (wynik badania *Deodhar 2021*).

Liczba obrzękniętych stawów SJC(44).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami TOF 5 vs PBO w zmianie liczby obrzękniętych stawów [metaanaliza].

Ocena objawów zapalenia wg SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*).

Ocena przeprowadzona tylko w badaniu *van der Heijde 2017*. Wykazano istotne zmniejszenie wyniku skali **SPARCC**, wskazujące na zmniejszenie nasilenia objawów zapalenia na podstawie wyniku MRI. Istotnie statystycznie różnice na korzyść TOF 5 względem PBO wykazano dla oceny:

- stawów krzyżowo-biodrowych: MD = -2,40 (95% CI: -4,62; -0,18); p = 0,0339;
- kręgosłupa: MD = -5,40 (95% CI: -8,45; -2,35); p = 0,0005;
- kręgosłupa (modyfikacja berlińska): MD = -1,80 (95% CI: -2,91; -0,69); p = 0,0015.

Minimalną istotną zmianę wyniku SPARCC dla oceny stawów krzyżowo-biodrowych [zmiana wyniku o ≥ 2 jednostki] uzyskało istotnie statystycznie więcej chorych z grupy TOF 5 niż PBO: 39% vs 12%; RB = 3,28 (95% CI: 1,22; 8,86); NNT = 4 (95% CI: 3; 12); p = 0,0189. Również w **przypadku oceny kręgosłupa MIC wyniku SPARCC [zmiana wyniku o ≥ 5 jednostek]** uzyskało znamienne statystycznie więcej chorych z grupy TOF 5 niż PBO: 36% vs 12%; RB = 3,09 (95% CI: 1,14; 8,40); NNT = 5 (95% CI: 3; 15); p = 0,0270. Z kolei dla **remisji wg SPARCC [wynik oceny stawów krzyżowo-biodrowych < 2 i oceny kręgosłupa < 5]** nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Jakość życia – PROs.

Wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia wg kwestionariusza **SF-36** w obrębie domeny oceniającej komponentę fizyczną pacjentów (**PCS**) w trakcie leczenia TOF 5 względem PBO: MD = 3,63 (95% CI: 2,26; 4,99); p < 0,0001 [metaanaliza]. Spośród składowych komponenty PCS wyniki istotne statystycznie uzyskano dla **bólu ciała (ból fizyczny)** – wykazano istotne statystycznie zmniejszenie bólu w

grupie TOF 5 vs PBO, MD= 4,90 (95% CI: 3,16; 6,63), p < 0,0001 [metaanaliza]. Natomiast w przypadku domeny oceniającej komponentę psychiczną (MCS) pacjentów oraz jej poszczególnych składowych, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami TOF 5 vs PBO, z wyjątkiem komponenty oceniającej **funkcjonowanie społeczne**, dla której wykazano istotnie większą poprawę wyniku w grupie TOF 5 względem PBO, MD = 3,43 (95% CI: 1,53; 5,34); p = 0,0004 [metaanaliza].

Ocena wpływu zmęczenia na funkcjonowanie pacjenta za pomocą skali **FACIT-F** wykazała istotnie statystycznie większą poprawę wyniku [zwiększenie] u chorych leczonych TOF 5 w porównaniu do PBO: MD = 3,57 (95% CI: 1,77; 5,38); p = 0,0001 [metaanaliza].

Wykazano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w dedykowanym kwestionariuszu **ASQoL (*The Ankylosing Spondylitis Quality of Life*)** u chorych leczonych TOF 5 w porównaniu do PBO: MD = -2,11 (95% CI: -3,04; -1,18); p < 0,0001 [metaanaliza].

W ocenie jakości życia zależnej od zdrowia pacjenta przy wykorzystaniu skali **EQ-5D** wykazano istotnie większą poprawę mobilności w ocenie EQ-5D w grupie TOF 5 względem PBO: MD = -0,17 (95% CI: -0,28; -0,07), p = 0,0009, oraz istotnie większą redukcję bólu i dyskomfortu w ocenie EQ-5D: MD = -0,17 (95% CI: -0,27; -0,07), p = 0,0013 [metaanalizy].

W badaniu *van der Heijde 2017* wykazano poprawę wyniku kwestionariusza **WPAI (*Work Productivity & Activity Impairment Questionnaire: Spondyloarthritis*)**, co oznacza zmniejszenie pogorszenia wydajności pracy i aktywności pacjentów. Istotne statystycznie różnice między grupami TOF 5 vs PBO wykazano dla oceny upośledzenie podczas pracy ze względu na stan zdrowia, MD = -13,27 (95% CI: -18,94; -7,60); p < 0,0001, dla oceny ogólnego upośledzenia

pracy ze względu na stan zdrowia, MD = -14,39 (95% CI: -20,60; -8,17); $p < 0,0001$, oraz dla oceny upośledzenia aktywności ze względu na stan zdrowia, MD = -12,07 (95% CI: -16,77; -7,38); $p < 0,0001$.

Uzyskanie \geq MCID poprawy wyników narzędzi ocenających HRQoL.

Istotnie statystycznie więcej chorych z grupy TOF 5 w porównaniu do PBO uzyskało przynajmniej minimalną klinicznie istotną poprawę wyniku prawie wszystkich kwestionariuszy i skal i ich składowych ocenających jakość życia zależną od zdrowia (z wyjątkiem komponenty kwestionariusza SF-36v2 ocenającej zdrowie psychiczne, w której wynik był liczbowo większy w grupie TOF 5, ale nieistotny statystycznie).

Uzyskanie wyniku narzędzi ocenających HRQoL w zakresie normy.

Liczbowo więcej chorych leczonych 16 tygodni tofacytynibem 5 mg względem placebo uzyskało prawidłowe wyniki dla wszystkich ocenianych kwestionariuszy i skal oceny jakości życia, jednak tylko niektóre z nich były istotne statystycznie. Znamienne więcej chorych z grupy TOF 5 uzyskało wynik w zakresie normy dla domeny ocenającej funkcjonowanie fizyczne (PCS) kwestionariusza SF-36v2: 15,0% vs 4,4%, RB = 3,41 (95% CI: 1,41; 8,22), NNT = 10 (95% CI: 6; 28), $p = 0,0063$, oraz dwóch spośród jej składowych: oceny funkcjonowania fizycznego: 18,8% vs 7,4%, RB = 2,56 (95% CI: 1,28; 5,11), NNT = 9 (95% CI: 6; 29), $p = 0,0080$; i w zakresie oceny bólu ciała: 12,8% vs 2,9%, RB = 4,35 (95% CI: 1,50; 12,58), NNT = 11 (95% CI: 7; 29), $p = 0,0067$.

Otwarta faza badania *Deodhar 2021*

W otwartej fazie badania *Deodhar 2021* poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie oceniane za pomocą poszczególnych skal i kwestionariuszy w grupie TOF 5 pozostawały stabilne

do 48 tygodnia, natomiast w grupie PBO→TOF 5 częstości odpowiedzi wzrosły pomiędzy 16 a 24 tygodniem, a następnie pozostawały stabilne do 48 tygodnia. Podobnie w przypadku zmian wyników tych narzędzi w czasie w grupie TOF 5 wyniki pozostawały stabilne do 48 tygodnia, a w grupie PBO→TOF 5 w okresie od 16 do 24 tygodnia obserwowano poprawę wyniku (podobnie jak u chorych rozpoczynających leczenie w grupie TOF 5), a następnie wyniki pozostawały stabilne do 48 tygodnia. Ogółem w otwartej fazie badania *Deodhar 2021* w grupie chorych zmieniających w 16 tygodniu placebo na tofacytynib 5 mg wykazano poprawę wyników ocenianych parametrów, porównywalną do zmiany obserwowanej w grupie leczonej tofacytynibem 5 mg przez cały okres badania.

Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa na podstawie przeprowadzonych metaanaliz *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między TOF 5 a PBO w ryzyku występowania AEs ogółem, SAEs, zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ani poszczególnych AEs. Do najczęstszych poszczególnych zdarzeń niepożądanych należały zakażenia górnych dróg oddechowych (2,0-10,5% w zależności od grupy), zapalenie nosogardzieli (5,9-7,7%) i biegunka (1,9-4,5%).

Ponadto w oparciu o dane z próby *Deodhar 2021* nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych i zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania leczenia z powodu AEs, a na podstawie informacji z badania *van der Heijde 2017* w częstości zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia. W analizowanych próbach nie odnotowano też przypadków zgonu. Autorzy badania *Deodhar 2021* podali

także, że jedynymi stwierdzonymi w ramach fazy podstawowej próby AESi były pojedyncze przypadki polekowego uszkodzenia wątroby i ciężkiego (*serious*) zakażenia. Dodatkowo w fazie wydłużonej tej próby odnotowano także półpasiec.

W obu analizowanych próbach nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami pod względem analizy poszczególnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, a ich częstość nie przekraczała 4,4%.

W ramach długookresowej oceny bezpieczeństwa w próbie *Deodhar 2021* profil bezpieczeństwa TOF 5 był zbliżony do tego z podstawowej fazy tego badania.

Tofacytynib versus zdefiniowane komparatory – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

Z uwagi na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących tofacytynib z wybranymi komparatorami, przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólne komparatory, wykorzystując dostępne badania kliniczne. Przeprowadzona metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*) była adaptacją szerszej analizy dostarczonej przez Wnioskodawcę (wykonanej przez podmiot niezależny od Wnioskodawcy), którą dopasowano do wniosku refundacyjnego w polskich warunkach.

W ramach analizy sieciowej uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe: odpowiedź wg kryteriów ASAS (ASAS20, ASAS40, ASAS5/6), odpowiedź wg kryteriów BASDAI (BASDAI50, BASDAI), ocena czynnościowa BASFI, ocena ruchomości kręgosłupa BASMI, marker stanu zapalnego CRP/hsCRP, aktywność osiowej spondyloartropatii ASDAS, jakość życia (SF-36 PCS – komponenta fizyczna, ASQoL), zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia,

SAEs. Dostępne dane pozwoliły na porównanie tofacytynibu z wybranymi komparatorami: upadacytynibem – innym przedstawicielem inhibitorów kinazy JAK, a także z inhibitorami TNF (adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept, infliksymab), oraz inhibitorami interleukiny 17 (sekukinumab, iksekizumab).

Skuteczność kliniczna

W populacji ogólnej analizowanych badań (bez względu na wcześniejsze leczenie) obserwowano następujące zależności:

- podobną skuteczność (brak istotnych statystycznie różnic) tofacytynibu oraz pozostałych komparatorów w ocenie odpowiedzi na leczenie według kryteriów **ASAS** (ASAS20, ASAS40, ASAS5/6)
- podobny wpływ (brak istotnych statystycznie różnic) tofacytynibu na aktywność osiowej spondyloartropatii **ASDAS** względem wszystkich ocenianych komparatorów. Wskaźnik ASDAS jest obecnie uważany za najbardziej obiektywny parametr zarówno w ocenie aktywności choroby, jak i odpowiedzi na leczenie,
- brak znamienych różnic względem większości komparatorów w ocenie odpowiedzi na leczenie według kryteriów **BASDAI** – z wyjątkiem porównania z golimumabem oraz infliksymabem, gdzie tofacytynib odnotowano istotnie mniejszą redukcję punktacji, odpowiednio MD = 0,87 (95% CrI: 0,16; 1,58) oraz MD = 1,70 (95% CrI: 0,83; 2,56) – pomimo tych różnic, w ocenie prawdopodobieństwa poprawy wyniku BASDAI o przynajmniej 50% (**BASDAI50**), nie obserwowano istotnych różnic w porównaniu tofacytynibu z pozostałymi

komparatorami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim,

- podobny wpływ (brak istotnych statystycznie różnic) leczenia tofacytynibem na ocenę funkcjonowania pacjentów według skali **BASFI** wobec wszystkich rozpatrywanych komparatorów
- podobny wpływ (brak istotnych statystycznie różnic) leczenia tofacytynibem na ruchomość kręgosłupa (zmiana wyniku **BASMI**) w porównaniu do większości rozpatrywanych komparatorów, z wyjątkiem golimumabu, wobec którego odnotowano istotnie lepszy efekt tofacytynibu, MD = -0,24 (95% CrI: -0,44; -0,04), oraz etanerceptu oraz infliksymabu, wobec których efekt tofacytynibu był istotnie gorszy: MD = 0,26 (95% CrI: 0,07; 0,45) oraz MD = 0,66 (95% CI: 0,25; 1,08)
- podobny wpływ (brak istotnych statystycznie różnic) leczenia tofacytynibem na zmiany stężenia białka C-reaktywnego w porównaniu z większością ocenianych komparatorów, z wyjątkiem porównania z adalimumabem oraz etanerceptem, gdzie odnotowano istotnie niższy efekt tofacytynibu, odpowiednio MD = 11,18 (95% CrI: 0,52; 21,15) oraz MD = 12,78 (95% CrI: 0,55; 24,92)
- podobny wpływ leczenia tofacytynibem na jakość życia pacjentów w porównaniu z większością rozpatrywanych komparatorów, zarówno w ocenie kwestionariusza ASQoL, jaki i kwestionariusza SF-36 PCS – wyjątek stanowiło porównanie z infliksymabem, w którym odnotowano istotnie mniejszą zmianę wyniku SF-36 PCS po stronie tofacytynibu: MD = -8,17 (95% CrI: -13,31; 3,67).

Bardzo podobne zależności odnotowano w analizie przeprowadzonej dla **populacji pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie** – w

większości przypadków oceniane efekty nie różniły się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami, a nieliczne istotne różnice obserwowano względem niektórych inhibitorów TNF.

Wśród chorych **opornych na wcześniejsze leczenie** (w tym inhibitorów TNF) obserwowano podobną skuteczność tofacytynibu, co inhibitorów interleukiny 17 (sekukinumabu oraz iksekizumabu, z którymi prowadzono porównanie w ramach tej populacji) – jedynie zmiany stężenia białka c-reaktywnego wskazywały na istotnie mniejszą efektywność tofacytynibu względem iksekizumabu, MD = 10,39 (95% CrI: 0,33; 20,48).

Bezpieczeństwo

W analizowanym porównaniu pośrednim rozpatrywano ocenę bezpieczeństwa w kontekście ryzyka pojawienia się ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych oraz ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs, w całej analizowanej populacji chorych. W przypadku oceny obu tych punktów końcowych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem, a rozpatrywanymi w porównaniu pośrednim komparatorami – co za tym idzie, nie odnotowano by profil bezpieczeństwa tofacytynibu różnił się istotnie od profilu bezpieczeństwa pozostałych terapii stosowanych w leczeniu ZZSK.

Wnioski

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) to przewlekła choroba zapalna stawów, która stanowi część większej grupy schorzeń – spondyloartropatii, czyli zapaleń stawów przebiegających z zajęciem stawów kręgosłupa. Xeljanz (tofacytynib), jest silnym, selektywnym syntetycznym inhibitorem kinaz z rodziny JAK i poprzez swoje działanie moduluje odpowiedź immunologiczną i zapalną. Biorąc pod uwagę

dostępny wachlarz leków refundowanych w polskich warunkach w leczeniu pacjentów z agresywnym przebiegiem ZZSK, w porównaniu do większości tych leków istotną zaletą tofacytynibu jest doustna droga jego stosowania, a także odmienny mechanizm działania, co otwiera nowe możliwości terapeutyczne dla chorych, u których nie wystąpiła zadowalająca odpowiedź na obecnie refundowane leki lub doszło do jej utraty.

W wiarygodnych badaniach z randomizacją i zaślepieniem wykazano wyższą skuteczność kliniczną tofacytynibu w porównaniu do placebo, u pacjentów, u których wystąpiła nieskuteczność leczenia klasycznymi oraz biologicznymi LMPCh. Tofacytynib zmniejszał nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych, poprawiał sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem oraz zmniejszał tempo postępu zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów z aktywnym ZZSK pomimo zastosowanego leczenia.

Porównanie z lekami aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego wymagało stworzenia szerokiej sieci metaanalizy sieciowej. W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a przedstawicielami inhibitorów interleukiny 17: sekukinumabem oraz iksekizumabem. W przypadku porównania z inhibitorami TNF, w większości analizowanych punktów końcowych obserwowano podobną skuteczność tofacytynibu i leków z tej grupy – nie odnotowano znamienych różnic w przypadku wskaźnika ASDAS, uważanego za najbardziej obiektywny parametr zarówno w ocenie aktywności choroby, jak i odpowiedzi na leczenie. Natomiast należy podkreślić, że tofacytynib nie różnił się istotnie od drugiego przedstawiciela inhibitorów kinaz janusowych – upadacytynibu, będącego podstawowym komparatorem, w żadnym z rozpatrywanych punktów

końcowych. Tofacytynib charakteryzuje się przewidywalnym i dobrym profilem bezpieczeństwa.

W świetle dostępnych dowodów, tofacytynib 5 mg wydaje się być skutecznym i bezpiecznym lekiem, którego efektywność kształtuje się na podobnym poziomie, co innych biologicznych i ukierunkowanych syntetycznych leków LMPCh, refundowanych obecnie w warunkach polskich.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeljanz (tofacetynyb) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), 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 (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (■■■■■) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (■■■■■) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 26 maja 2022 r.):

- *Spondylitis Association of America;*
- *World Congress on Rheumatology & Auto Immune Disorders;*
- *American College of Rheumatology Annual Meeting.*

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących tofacytynib z wybranymi aktywnymi komparatorami wykonano również adaptację do polskich warunków i aktualizację szerokiego porównania

pośredniego i metaanalizy sieciowej wykonanej centralnie – ten przegląd systematyczny oraz wyniki aktualizacji przedstawiono osobno w odpowiednich rozdziałach.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	tofacitinib[nm] OR tofacitinib[all]
2	"spondylitis, ankylosing"[mh] OR "ankylosing spondylitis"[all]
3	("axial spondyloarthritis"[mh] OR "axial spondyloarthritis"[all]) AND radiographic[tw]
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('tofacitinib'/exp OR 'tofacitinib') AND [embase]/lim
2	('ankylosing spondylitis'/de OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab) AND [embase]/lim
3	('axial spondyloarthritis'/de OR 'axial spondyloarthritis':ti,ab) AND radiographic AND [embase]/lim
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	tofacitinib
2	[mh "spondylitis, ankylosing"] OR "ankylosing spondylitis"
3	([mh "axial spondyloarthritis"] OR "axial spondyloarthritis") AND radiographic
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4

Wyszukiwanie przeprowadzono do 21 czerwca 2022 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Aestimo 2022*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	Pacjenci z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroilitis w badaniu RTG (ZZSK), z aktywną postacią choroby oraz z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci i młodzież (< 18 r.ż.) • postać osiowa „nieradiograficzna” lub „preradiograficzna” SpA • przeciwwskazania wynikające z Charakterystyki Produktu Leczniczego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Tofacytynib, w postaci tabletek powlekanych doustnych, podawany w dawce zgodnej z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla chorych na ZZSK: 5 mg dwa razy na dobę [TOF 5 BID]	<ul style="list-style-type: none"> • interwencja inna niż zdefiniowana (np. tabletki o przedłużonym uwalnianiu) lub w dawkowaniu niezarejestrowanym w leczeniu ZZSK
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<p>Leki ujęte w obowiązującym programem lekowym, w dawkach zarejestrowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę p.o. [UPA 15]; • adalimumab w dawce 40 mg s.c. podawany co drugi tydzień [ADA 40], • certolizumab pegol w dawce nasycającej w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg s.c. podawany co 2 tygodnie [CER 200] lub 400 mg s.c. co 4 tygodnie i [CER 400], • etanercept 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu [ETA 25] lub 50 mg s.c. raz w tygodniu [ETA 50], • golimumab w dawce 50 mg s.c. raz w miesiącu [GOL 50], • infliksymab i.v. 5 mg/kg mc., a 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 [IFX 5], • sekukinumab 150 mg s.c. w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a comiesięcznie w dawce podtrzymującej [SEC 150]; na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg [SEC 300]; • iksekizumab w dawce 160 mg s.c. (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie [IXE 160]. <p>Celem przeprowadzenia porównania pośredniego- placebo [PBO].</p>	<ul style="list-style-type: none"> • komparatory inne niż zdefiniowane • zdefiniowane komparatory (substancje czynne) podawane w innej formie lub w dawkowaniu niezarejestrowanym w leczeniu ZZSK

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź według kryteriów ASAS (w tym ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, częściowa remisja), wskaźnik aktywności osiowej spondyloartropatii ASDAS (w tym choroba nieaktywna, niska aktywność choroby, klinicznie istotna poprawa, znacząca poprawa), odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (w tym BASDAI50), ocena czynnościowa BASFI, ocena ruchomości kręgosłupa BASMI, zapalenie przyczepów ścięgniętych w spondyloartropatii MASES, ocena spondyloartropatii w MRI SPARCC, liczba obrzękniętych stawów, markery stanu zapalnego (CRP/hsCRP) • jakość życia i ocena produktywności • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej <p>Włączano badania o okresie leczenia wystarczającym do wykonania wiarygodnej oceny skuteczności klinicznej (ocena odpowiedzi na leczenie określona w ChPL dla poszczególnych leków)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (doniesienia konferencyjne, plakaty konferencyjne)

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa tofacytynibu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Do raportu włączano tylko przeglądy systematyczne przedstawiające porównanie tofacytynibu ze zdefiniowanymi aktywnymi komparatorami w ramach porównań pośrednich (APD Aestimo 2022) w populacji chorych na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Liberati 2009, Moher 2009).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (██████████) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (██████████).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Sterne 2019, Higgins 2022*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych (*fixed effect*). Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych (*random effect*). Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2022*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2022*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej. Metaanaliza sieciowa (model *Mixed Treatment Comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (Lu 2004, Hawkins 2009). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (Wells 2009):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Szczegółowy opis zastosowanych modeli porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale poświęconym porównaniu pośredniemu w dalszej części raportu.

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 21 czerwca 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 47 w Pubmed, 301 w Embase oraz 45 w Cochrane (łącznie 393, w tym 65 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 213 opracowań wtórnych, spośród których 12 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych celowanych na tofacytynib (TOF) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) w porównaniu do aktywnych komparatorów zdefiniowanych w kryteriach PICOS (przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową). W przypadku, gdy autorzy przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową prezentowali wyniki badań pierwotnych (porównania bezpośrednio), nie były one przedstawiane w tabeli z charakterystyką przeglądów systematycznych (prezentowano tylko wyniki porównania pośredniego tofacytynib vs komparatory).

W wyszukiwaniu zidentyfikowano również przeglądy systematyczne bez metaanalizy, oceniające tofacytynib lub ogółem inhibitory JAK, do których włączone zostały tylko te badania dla tofacytynibu, które uwzględniono w niniejszym raporcie, czyli *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*. Ostatecznie w ramach niniejszego raportu opisano 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: *Ungprasert 2017* i *Deodhar 2020*. Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Celem przeglądu *Ungprasert 2017* było porównanie skuteczności certolizumabu i leków biologicznych niebędących inhibitorami TNF ze starszymi inhibitorami TNF u pacjentów, którzy nie przyjmują leków biologicznych, natomiast drugi przegląd *Deodhar 2020* porównywał względną skuteczność obecnie stosowanych i badanych leków biologicznych oraz doustnych małych cząsteczek (OSM z ang. *Oral Small Molecules*) w leczeniu aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Ungrasert 2017</i>	–	+/-	–	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Deodhar 2020</i>	+	+/-	–	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Ogółem w analizowanych przeglądach systematycznych do oceny skuteczności klinicznej wykorzystano przede wszystkim takie punkty końcowe jak: uzyskanie odpowiedzi ASAS20 (*Ungrasert 2017*, *Deodhar 2020*), zmiana wyniku w skali BASFI i zmiana stężenia CRP w porównaniu do poziomu wyjściowego (*Deodhar 2020*). W podanych przeglądach systematycznych analizowano jedynie badania z randomizacją (RCT).

Do przeglądu *Ungrasert 2017* włączono 14 badań z udziałem starszych inhibitorów TNF, dwa badania z udziałem sekukinumabu, jedno badanie z udziałem certolizumabu i jedno badanie z udziałem tofacytynibu – badanie *van der Heijde 2017*. Badanie to było próbą II fazy, mające na celu ustalenie optymalnego dawkowania tofacytynibu i oceniało ten lek w 3 różnych dawkach, jednak w PS analizowana była dawka 10 mg BID. Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz danych porównano starsze inhibitory TNF, sekukinumab, certolizumab i tofacytynib, a prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ASAS20 nie różniło się istotnie między nimi.

W przeglądzie systematycznym *Deodhar 2020* oceniającym względną skuteczność obecnie stosowanych i badanych leków biologicznych oraz doustnych małych cząsteczek (OSM) jedynym włączonym badaniem dla tofacytynibu było badanie II fazy *van der Heijde 2017*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tego leku podawanego w dawkach 2 mg BID, 5 mg BID i 10 mg BID w porównaniu z placebo – ogółem do opracowania włączono 30 badań. Główne wyniki analizowane w przeglądzie systematycznym *Deodhar 2020* to $\geq 20\%$ poprawa w Kryteriach Międzynarodowego Towarzystwa Oceny Zapalenia Stawów (ASAS20) oraz zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w Indeksie Funkcjonalnym Zesztywniającego Zapalenia Stawów kręgosłupa (BASFI) i białku C-reaktywnym (CRP) w tygodniach 12-16. Badany tofacytynib w dawce 5 mg był lekiem o najwyższym rankingu (SUCRA: 93%) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie ASAS20, uzyskując istotnie wyższą skuteczność w porównaniu z placebo, risankizumabem, sekukinumabem, apremilsatem oraz ustekinumabem. W zmianie w stosunku do wartości w

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

indeksie BASFI i białku CRP osiągnięte wartości to odpowiednio: TOF 5 48% i TOF 5 41%, nie odnotowano istotnych różnic wobec pozostałych ocenianych komparatorów dla tego punktu końcowego. W przeglądzie wykazano, że tofacytynib w dawce 5 mg i infliksymab w dawce 5 mg/kg, który był komparatorem w niniejszej analizie, uzyskiwały najwyższe rankingi w sieci porównań, niemniej jednak nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zarejestrowanymi a eksperymentalnymi interwencjami ocenianymi w sieci.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie tofacytynibu w leczeniu chorych na ZZSK.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Ungrasert 2017</p> <p>Celem przeglądu było porównanie skuteczności certolizumabu i leków biologicznych niebędących inhibitorami TNF ze starszymi inhibitorami TNF u pacjentów, którzy nie przyjmują leków biologicznych</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u> • <u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (do stycznia 2017). • Dodatkowo przeszukano clinicaltrials.gov. • Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie zastosowano restrykcji językowych. • Podano szczegółowe kwerendy wyszukiwania. • Oceniana populacja: pacjenci z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których nie powiodła się terapia lekami z grupy NLPZ lub którzy nie tolerowali tych leków • Oceniana interwencja: tofacytynib, etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab, sekukinumab, apremilast • <u>Punkty końcowe:</u> odpowiedź ASAS20 • <u>Rodzaj badań:</u> RCT • <u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność 	<p>Badania dla TOF: <i>van der Heijde 2017</i></p> <p>Badania dla komparatorów: <i>Braun 2002, ASSERT (van der Heijde 2005), ATLAS (van der Heijde 2006), Lambert 2007, Huang 2014, Landewé 2014, GO-RAISE (Inman 2008), Bao 2014, Enbrel AS (Davis 2003), Calin 2004, van der Heijde 2006a, MEASURE 2 (Baeten 2015, Sieper 2017)</i></p> <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu</p>	<p>Porównanie pośrednie</p> <p>Odpowiedź ASAS20:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TOF vs starsze anty-TNF: OR = 0,68 (95% CI: 0,29; 1,56)*, p = 0,36 • TOF vs SEC: OR = 0,85 (95% CI: 0,34; 2,12)*, p = 0,74 • TOF vs CERT: OR = 1,26 (95% CI: 0,42; 3,73), p = 0,68 	<p>Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi według ASAS20 nie różniło się istotnie między starszymi inhibitorami TNF, SEC, CERT i TOF.</p>
<p>Deodhar 2020</p> <p>Celem przeglądu jest porównanie względnej skuteczności obecnie stosowanych i badanych leków biologicznych oraz doustnych małych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u> • <u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, w tym Epub Ahead of Print, InProcess i Other Non-Indexed Citations, 	<p>Badania dla TOF: <i>van der Heijde 2017</i></p> <p>Badania dla komparatorów: <i>GO-RAISE (Inman 2008), Bao 2014, Braun 2002, ASSERT</i></p>	<p>Porównanie pośrednie</p> <p>Odpowiedź ASAS20:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TOF vs ETA (50mg): OR = 1,5 (95% CI: 0,45; 5,01) 	<p>Badany tofacytynib w dawce 5 mg był lekiem, który uzyskał najwyższą ocenę (SUCRA: 93%) w zakresie odpowiedzi na leczenie ASAS20. Golimumab dożylnie w</p>

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>cząsteczek (OSM z ang. <i>Oral Small Molecules</i>) w leczeniu aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: podano źródła finansowania przeglądu</p>	<p>EMBASE, CENTRAL Database of the Cochrane Library (od 1 kwietnia 2016 r. do 5 listopada 2018).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dodatkowo przeszukano clinicaltrials.gov (w dniu 26 listopada 2018) • Podano słowa kluczowe i kwerendy. • Nie podano informacji o restrykcjach językowych. • Oceniana populacja: dorośli (≥ 18 lat), u których rozpoznano aktywne zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa • Oceniana interwencja: adalimumab, apremilast, certolizumab pegol, etanercept, filgotinib, infliksymab, iksekizumab, golimumab, PBO, risankizumab, sekukinumab, tofacytynib i ustekinumab • <u>Punkty końcowe</u>: odpowiedź ASAS20, zmiana od wartości wyjściowej w ocenie BASFI i ocenie CRP • <u>Rodzaj badań</u>: RCT • <u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność 	<p>(van der Heijde 2005), ATLAS (van der Heijde 2006), Hu 2012, Huang 2014, Landewé 2014, Gorman 2002, Enbrel AS (Davis 2003), Calin 2004, van der Heijde 2006a, Barkham 2010, COAST-V (van der Heijde 2018), COAST-W (Deodhar 2018^), MEASURE 4 (Kivitz 2018)</p> <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TOF vs IFX (5 mg/kg): OR = 1,68 (95% CI: 0,5; 5,62) • TOF vs CERT (400 mg): OR = 2,27 (95% CI: 0,63; 7,83) • TOF vs ADA (40 mg) : OR = 2,45 (95% CI: 0,89; 7,25) • TOF vs GOL (50 mg): OR = 2,66 (95% CI: 0,87; 8,09) • TOF vs SEC SC (150 mg): OR = 2,78 (95% CI: 0,96; 8,42) • TOF vs IXE (80 mg Q4W): OR = 2,92 (95% CI: 0,97; 8,7) • TOF vs CERT (200 mg): OR = 3,11 (95% CI: 0,9; 10,81) <p>TOF vs PBO: OR = 4,24 (95% CI: 1,55; 11,79) IS</p> <p>Zmiana wyniku w porównaniu do poziomu wyjściowego w skali BASFI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TOF vs IFX (5 mg/kg): MD = 0,79 (95% CI: -1,04; 2,68)* • TOF vs SEC SC (150 mg): MD = 0,48 (95% CI: -1,6; 2,58)* • TOF vs GOL (50 mg): MD = 0,43 (95% CI: -1,4; 2,3)* • TOF vs IXE Q4W (80 mg): MD = 0,18 (95% CI: -1,57; 2,04)* • TOF vs ADA (40 mg): MD = 0,13 (95% CI: -1,57; 1,85)* • TOF vs CERT (400 mg): MD = 0,09 (95% CI: -1,99; 2,26) • TOF vs CERT (200 mg): MD = -0,03 (95% CI: -2,09; 2,18) • TOF vs PBO: MD = -1,01 (95% CI: -2,55; 0,54) 	<p>dawce 2 mg/kg i infliksymab w dawce 5 mg/kg były dwoma najlepszymi lekami pod względem odpowiednio zmiany od wartości wyjściowej w ocenie BASFI i ocenie CRP.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>Zmiana stężenia CRP w stosunku do wartości wyjściowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TOF vs IFX (5 mg/kg): MD = 1,21 (95% CI:-0,33; 2,82)* • TOF vs IXE Q4W (80 mg): MD = 0,7 (95% CI:-0,67; 2,14)* • TOF vs ADA (40 mg): MD = 0,61 (95% CI:-0,65; 1,87)* • TOF vs GOL (50 mg): MD = 0,17 (95% CI:-1,37; 1,73)* • TOF vs SEC SC (150 mg): MD = -0,12 (95% CI:-1,58; 1,38) • TOF vs PBO: MD = -0,6 (95% CI:-1,73; 0,56) 	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w PS włączono abstrakt *Deodhar 2018*, natomiast w niniejszej analizie pełnotekstową publikację *Deodhar 2019*.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 21 czerwca 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 47 w Pubmed, 301 w Embase oraz 45 w Cochrane (łącznie 393). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 65.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 328) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 323 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 7;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 3;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 45.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (5), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (50), opracowania wtórne (213). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrzone w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

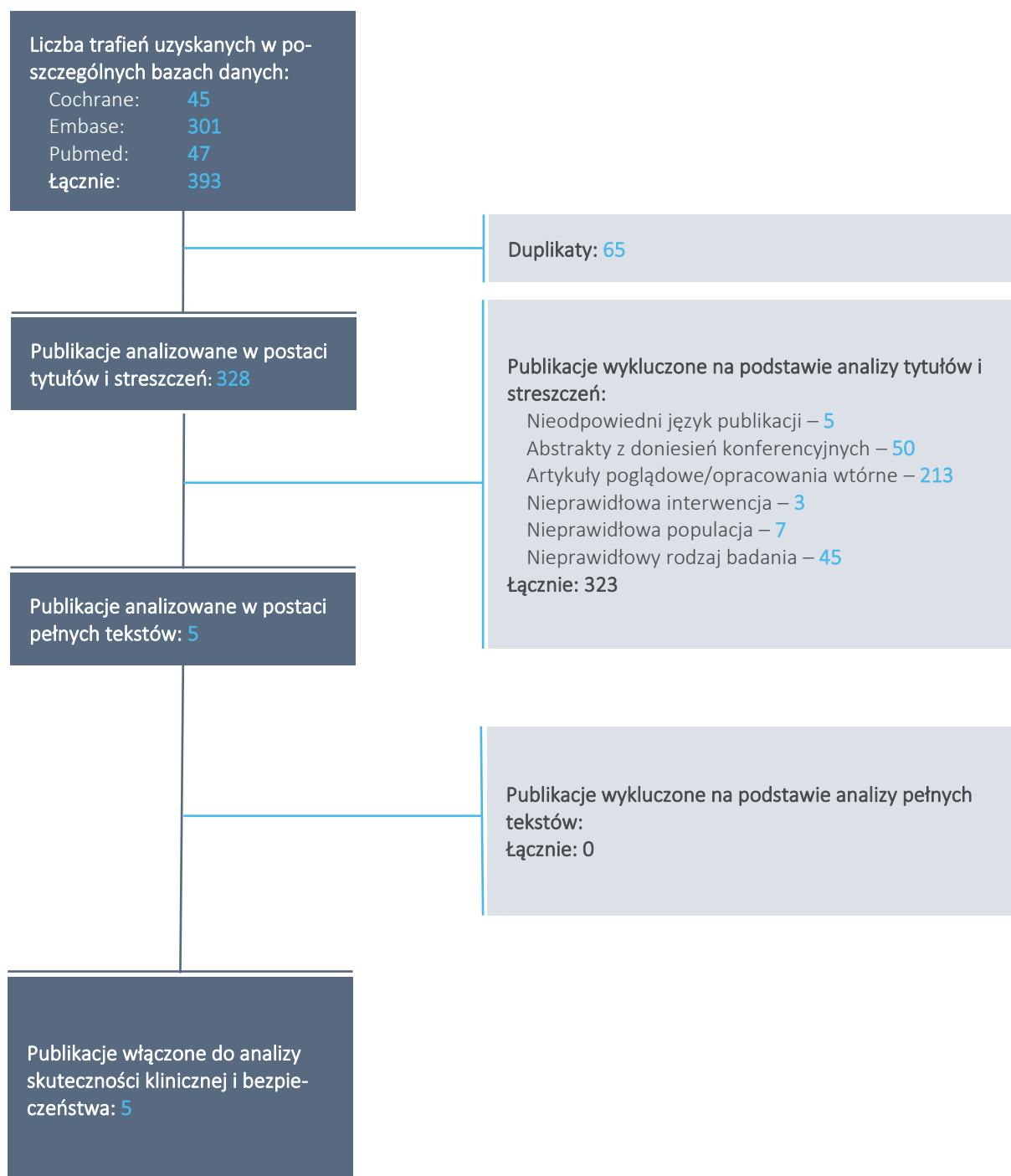
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 5 publikacji i wszystkie zostały włączone do raportu. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono 5 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

- publikacja *Deodhar 2021* prezentująca wyniki badania RCT dla porównania TOF 5 vs PBO, oraz publikacja *Navarro-Compán 2022* prezentująca dodatkowe wyniki do tego badania;
- publikacja *van der Heijde 2017* prezentująca wyniki badania RCT dla porównania TOF 5 vs PBO, oraz publikacje prezentujące dodatkowe wyniki tego badania: *Maksymowych 2018* i *Ogdie 2020*.

Przeprowadzone systematyczne wyszukiwanie przedstawiono szczegółowo na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Tofacytynib + SoC versus placebo + SoC – badania z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

Do oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa tofacytynibu w dawce 5 mg (TOF 5) włączono 2 bardzo dobrej jakości badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem i kontrola placebo:

- badanie 3 fazy – *Deodhar 2021*,
- badanie 2 fazy – *van der Heijde 2017*,

w których kontrolę stanowiło placebo (PBO) dopasowane do badanego leku (chorzy mogli również kontynuować standardowe leczenie, co zostało dokładnie opisane w rozdziale poświęconym charakterystyce stosowanej w badaniu interwencji). W badaniu *Deodhar 2021* obecne były dwie grupy (TOF 5 i PBO) – obydwie uwzględnione w niniejszym raporcie, natomiast w badaniu *van der Heijde 2017* jednym z celów była ocena zakresu dawki (*dose-ranging*) i oprócz dawki 5 mg zalecanej w ChPL (oraz grupy PBO), obecne były również grupy z innym dawkowaniem tofacytynibu (2 mg i 10 mg TOF), które nie zostały uwzględnione.

Włączono również publikację prezentującą dodatkowe wyniki do badania *Deodhar 2021*: *Navarro-Compán 2022* (ocena wpływu tofacytynibu na ból, zmęczenie, HRQoL i produktywność w pracy u chorych na ZZSK) oraz dwie publikacje prezentujące dodatkowe wyniki do badania *van der Heijde 2017*: *Maksymowych 2018* (analiza częstości uzyskiwania różnych rodzajów odpowiedzi ASAS i ASDAS u chorych uzyskujących bądź nie minimalnej istotnej zmiany wyniku skali SPARCC oceniającej objawy zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa za pomocą rezonansu magnetycznego) i *Ogdie 2020* (ocena skuteczności tofacytynibu w redukcji bólu u pacjentów na choroby reumatyczne, w tym ZZSK).

Badanie *Deodhar 2021* składało się z dwóch etapów: fazy podwójnie zaślepionej (tygodnie 0-16), w której chorzy w wyniku randomizacji zostali przydzieleni do dwóch grup (TOF 5 i PBO) oraz otwartej fazy (tygodnie 16-48), w której wszyscy pacjenci otrzymywali TOF 5 bez zaślepienia. Oczekiwano, że chorzy którzy przedwcześnie zakończą leczenie będą kontynuować udział w wizytach kontrolnych celem oceny bezpieczeństwa i skuteczności. W badaniu *van der Heijde 2017* leczenie TOF 5 vs PBO trwało 12 tygodni, po czym następował 4-tygodniowy okres obserwacji.

Były to wieloośrodkowe, międzynarodowe badania kliniczne i udział w nich brały również ośrodki z Polski. Obywa finansowała firma Pfizer Inc. Podsumowanie metodyki badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*; TOF 5 vs PBO.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Deodhar 2021</i> NCT03502616	<i>superiority</i>	IIA / 5/5 (R2;B2;W1)	16 tyg. fazy podwójnie zaślepionej + 32 tyg. otwartej fazy i 28 tyg. obserwacji <i>follow-up</i>	Tak, wykonana i przedstawiona w badaniu	TOF 5 vs PBO: 133 vs 136	Skuteczność i Bezpieczeństwo: populacja otrzymująca ≥ 1 dawkę leczenia	75 w 14 krajach (w tym w Polsce)	Pfizer Inc.
<i>van der Heijde 2017</i> NCT01786668	<i>superiority</i>	IIA / 5/5 (R2;B2;W1)	12 tyg. fazy podwójnie zaślepionej + 4 tyg. obserwacji	Tak, wykonana i przedstawiona w badaniu	TOF 5 vs PBO: 52 vs 51	Skuteczność i Bezpieczeństwo: populacja otrzymująca ≥ 1 dawkę leczenia	58 w 10 krajach (w tym w Polsce)	Pfizer Inc.

R – randomizacja; B – zaślepienie; W – utrata pacjentów z badania.

W obydwu badaniach wielkość prób oszacowano na podstawie przewidywanej odpowiedzi ASAS20, która stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w obydwu próbach – w *Deodhar 2021* oszacowano wielkość próby na 120 pacjentów w każdym z ramion, a w *van der Heijde 2017* na 50 pacjentów na grupę. Ostatecznie włączono 269 pacjentów do pierwszego badania (133 vs 136, TOF 5 vs PBO) i 208 pacjentów do drugiego badania (52 vs 51, TOF 5 vs PBO; pozostali chorzy w grupach nieuwzględnionych w niniejszym raporcie). W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono populację pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Obydwa badania uzyskały maksymalną ocenę 5 punktów w skali Jadad (szczegóły zawiera poniższa tabela) – zastosowano w nich prawidłową procedurę randomizacji (w *Deodhar 2021* z uwzględnieniem czynników stratyfikacji) oraz utrzymywano podwójne zaślepienie za pomocą placebo dopasowanego do tofacytynibu wyglądem oraz sposobem podawania, zaślepieniu oprócz pacjentów podlegali również badacze i osoby oceniające wyniki. Przepływ pacjentów przedstawiono szczegółowo w diagramach w publikacjach źródłowych badań.

Tabela 8. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*; TOF 5 vs PBO.

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
<i>Deodhar 2021</i>	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja: w stosunku 1:1, przy użyciu systemu IRT, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: ■ leczenie bLMPCh w wywiadzie: brak leczenia bLMPCh (<i>bLMPCh-naïve</i>) vs leczenie TNFi-IR (oporność) lub	Zaślepienie: podwójne; utrzymywane za pomocą placebo; zaślepieniu podlegali pacjenci, badacze, sponsor badania	Przedstawiono szczegółowo na diagramie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
		wcześniejsze leczenie bLMPCh bez niewystarczającej odpowiedzi na leczenie (non-IR) lub bez objawów nietolerancji		
<i>van der Heijde 2017</i>	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja: blokowa, w stosunku 1:1:1:1; w raporcie ocenie poddano grupę otrzymującą TOF 5 vs grupa PBO; grupy otrzymujące TOF 2 i TOF 10 zostały pominięte (dawki niezgodne z zalecanymi przez ChPL we wskazaniu ZZSK)	Zaślepienie: podwójne; utrzymywane za pomocą placebo; zaślepieniu podlegali pacjenci, badacze oraz osoby oceniające wyniki MRI	Przedstawiono szczegółowo na diagramie

R – randomizacja; B – zaślepienie; W – utrata pacjentów z badania.

Do badania *Deodhar 2021* skринingowi poddano 556 pacjentów, kryteria selekcji spełniło 270 pacjentów i tyłu zostało poddanych randomizacji do grup TOF 5 i PBO: odpowiednio 134 vs 136 pacjentów. Jeden pacjent z grupy TOF 5 nie otrzymał przydzielonej interwencji. Około 3% pacjentów przedwcześnie zakończyło leczenie TOF 5 lub PBO, z powodu AEs (2,2% vs 0,7%), braku skuteczności (0,7% vs 1,5%) oraz wycofania zgody lub utraty z obserwacji (po 1 pacjencie [0,7%] tylko w grupie PBO). Ponad 96% pacjentów w obu grupach ukończyło etap z utrzymaniem podwójnego zaślepienia i rozpoczęło leczenie w otwartej fazie badania z leczeniem tofacytynibem wszystkich pacjentów, którą ukończyło prawie 90% chorych. Natomiast w wyniku skринingu 445 pacjentów, do badania *van der Heijde 2017* włączono i poddano randomizacji 208 pacjentów (do wszystkich 4 grup, w tym dwóch ni uwzględnionych w raporcie), po 52 chorych do każdej z grup. Przydzielonego leczenia nie otrzymał jeden (1,9%) pacjentów z grupy placebo (złamanie piszczeli i kości strzałkowej pomiędzy skринingiem a początkiem badania). Leczenie przedwcześnie zakończył jeden pacjent (1,9%) z grupy TOF 5 i 4 pacjentów (7,7%) z grupy PBO (2 z powodu AEs [3,8%] i po 1 [1,9%] z powodu wycofania zgody oraz ciąży). Ostatecznie badanie ukończyło 196 pacjentów (94,2%) spośród wszystkich 4 grup w badaniu – 98,1% z grupy TOF 5 i 92,3% z grupy PBO.

Tabela 9. Podsumowanie przepływu pacjentów w badaniach *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*; TOF 5 vs PBO.

	<i>Deodhar 2021</i>		<i>van der Heijde 2017</i>	
	TOF 5	PBO	TOF 5	PBO
Ramy czasowe badania	7.06.2018 – 20.08.2020		04.2013 – 03.2015	
Skринing	556		445	
– brak spełnienia kryteriów włączenia	286		237 [67 nie spełniło kryteriów MRI, 72 – inne przyczyny]	
Randomizacja	270		208 [^]	
	134 (100%)	136 (100%)	52 (100%)	52 (100%)

	Deodhar 2021		van der Heijde 2017	
	TOF 5	PBO	TOF 5	PBO
Podanie przydzielonej interwencji	133 (99,25%)	136 (100%)	52 (100%)	51 (98,1%)
– brak otrzymania interwencji	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Przedwczesne zakończenie leczenia	4 (3,0%)	5 (3,7%)	1 (1,9%)	4 (7,7%)
[faza podwójnie zaślepienia]				
– AEs	3 (2,2%)	1 (0,7%)	1 (1,9%)	2 (3,8%)
– brak skuteczności	1 (0,7%)	2 (1,5%)		
– wycofanie zgody		1 (0,7%)		1 (1,9%)
– utrata z obserwacji		1 (0,7%)		
– wycofanie z powodu ciąży				1 (1,9%)
Ukończenie badania	129 (96,3%)	131 (96,3%)	51 (98,1%)	48 (92,3%)
[fazy podwójnie zaślepienia]				
Zakończenie leczenia				
– otwarta faza badania <i>Deodhar 2021</i> [16-48 tyg.]	11 (8,2%)	9 (6,6%)		
– AEs	5 (9,6%)	2 (3,9%)		
– brak skuteczności	5 (9,6%)	2 (3,9%)		brak takiego etapu badania
– wycofanie zgody	1 (1,9%)			
– inne		5 (9,8%)		
Ukończenie otwartej fazy ze stos. TOF 5	118 (88,1%)	122 (89,7%)		
Analiza skuteczności (mITT)	133 (99,25%)	136 (100%)	52 (100%)	51 (98,1%)
Analiza bezpieczeństwa (mITT)	133 (99,25%)	136 (100%)	52 (100%)	51 (98,1%)

[^] do 4 grup, z czego w raporcie uwzględniono 2, 2 pozostałe wykluczono ze względu na nieprawidłową dawkę TOF.

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniach *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration – RoB2*. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Badanie <i>Deodhar 2021</i>						
Punkty końcowe dotyczące oceny klinicznej i skuteczności leku	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa leku	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

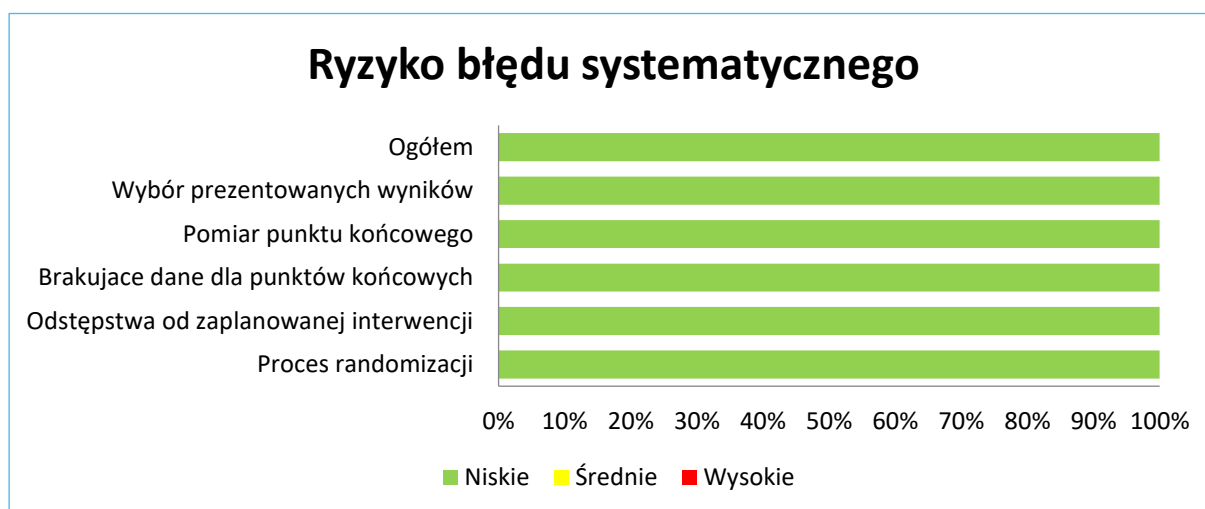
Badanie <i>van der Heijde 2017</i>						
Punkty końcowe dotyczące oceny klinicznej i skuteczności leku	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa leku	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W badaniach RCT przeprowadzono poprawne randomizacje w stosunku 1:1, w badaniu *van der Heijde 2017* randomizacja blokowa, a w *Deodhar 2021* z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Z uwagi na losową sekwencję alokacji pacjentów, utajnienie jej do czasu przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji oraz dobrze zbalansowane charakterystyki wyjściowe obu grup ryzyko błędu systematycznego wynikające z procesu randomizacji oceniono jako niskie.

Oceniane badania były podwójnie zaślepienie; zaślepieniu podlegali pacjenci, badacze, osoby oceniające wyniki, sponsor. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę tofacytynibu lub placebo – zmodyfikowana populacja ITT (mITT). W związku z tym ryzyko związane z odstępstwami od zaplanowanych interwencji również było niskie.

Ogółem dostępność danych dla poszczególnych punktów końcowych określono na $\geq 99\%$. Metodę pomiaru określono w każdym przypadku jako odpowiednią. Nie stwierdzono, żeby dane dotyczące poszczególnych punktów końcowych były przedstawione preferencyjnie. Ponadto analizowano je zgodnie z udostępnionym wcześniej protokołem badania i planem analizy statystycznej. Tym samym ryzyko w pozostałych domenach narzędzia RoB2, tj. wynikające z brakujących danych, wynikające z pomiaru punktu końcowego oraz wynikające z selekcji raportowanego wyniku, także oceniono jako niskie.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*; TOF 5 vs PBO.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badań włączano dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), rozpoznany w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie. Zaznaczono, że choroba musiała być potwierdzona w RTG stawów krzyżowo-biodrowych. Aktywne ZZSK definiowano jako uzyskanie wyniku w skali BASDAI ≥ 4 i wynik dotyczący oceny bólu pleców ≥ 4 (pyt. nr 2 skali BASDAI). Ponadto choroba musiałaby być aktywna mimo wcześniejszego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ): wymagano niewystarczającej odpowiedzi klinicznej (IR) na przynajmniej 2 doustne NLPZ lub nietolerancji wcześniejszego leczenia NLPZ. W badaniu *Deodhar 2021* niepowodzenie wcześniejszego leczenia obok wymaganych NLPZ mogło obejmować również inhibitory TNF - niewystarczająca skuteczność jednego lub dwóch (≥ 1 , ale ≤ 2) zatwierdzonych leków biologicznych (po minimalnym okresie leczenia i/lub pacjenci wykazywali nietolerancje po ≥ 1 dawce). Dodatkowo nietolerancja inhibitorów TNF została zdefiniowana jako wystąpienie TRAEs (np. reakcje na wlew/wstrzyknięcie, zakażenia, zmiany w parametrach laboratoryjnych). Natomiast w badaniu *van der Heijde 2017* wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF stanowiło kryterium wykluczenia.

W badaniach dozwolone było wcześniejsze leczenie klasycznymi LMPCh: metotreksatem, sulfasalazyną oraz doustnymi GKS w stabilnych dawkach. Leki mogły być kontynuowane przez cały okres badania w niezmiennym dawkowaniu.

Stosowanie innych, ukierunkowanych syntetycznych LMPCh było zabronione (w tym inhibitory JAK) [aktualnie i w przeszłości], podobnie jak aktualne leczenie biologicznymi LMPCh, a także talidomidem i innymi dodatkowymi zabronionymi w protokole lekami. Wśród leków zabronionych obecne były również szczepionki żywe i atenuowane (w okresie od 6 tygodni przed rozpoczęciem do 6 tygodni po zakończeniu badania), a w *van der Heijde 2017* wymieniono jeszcze wcześniejsze leczenie lekami alkilującymi (np. cyklofosfamid lub chlorambucyl) i całkowite napromieniowanie układu limfatycznego.

W kryteriach selekcji do badań wymieniono szereg chorób towarzyszących wykluczających pacjenta z udziału w badaniu. Pacjenci włączani do badań nie mogli mieć oznak aktywnego lub utajonego lub nieodpowiednio leczonego zakażenia prątkami gruźlicy, zakażenia płuca (nawracającym lub rozsia- nym), ani zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV lub jakiegokolwiek innego przewlekłego zakażenia oraz zakażenia wymagającego hospitalizacji czy leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Wykluczano osoby z innymi autoimmunologicznymi chorobami reumatycznymi, zaburzeniami limfoproliferacyjnymi, a także alergią, nietolerancją lub nadwrażliwością na laktozę lub tofacytynib. Wymagano również prawidłowej czynności narządów wewnętrznych potwierdzonej wynikami badań parametrów laboratoryjnych w określonych zakresach.

Z badania wykluczano kobiety w ciąży i karmiące piersią, a od kobiet w wieku reprodukcyjnym wymaga- no ujemnego wyniku testu ciążowego i zgody na stosowanie powszechnie uznanych metod antykon- cepcji. Do badania nie włączano także osób niezdolnych w opinii badacza do przestrzegania procedur badania i protokołu, a także osób powiązanych (lub będących członkami rodzin) z personelem ośrodka badawczego czy zaangażowanych w prowadzone badanie.

Szczegółowo kryteria selekcji do obydwu badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *Deodhar 2021*.

	Badanie <i>Deodhar 2021</i>	Badanie <i>van der Heijde 2017</i>
Kryteria włączenia		
Kryteria ogólne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat (lub minimalny wiek obowiązujący w danym kraju) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat
Jednostka chorobowa – rozpoznanie i aktywność	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZSSK) w oparciu o kryteria <i>Modified New York Criteria for Ankylosing Spondylitis</i> (1984) ▪ RTG stawów krzyżowo-biodrowych w projekcji przednio-tylnej miednicy (z ang. <i>Anterior-posterior pelvis</i>) potwierdzające diagnozę ZSSK. Dozwolono wcześniejsze RTG (≤ 2 lat), jeżeli zostało zaakceptowane przez ocenę centralną. W przypadku braku wcześniejszego RTG, zostanie ono wykonane podczas skriningu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza ZSSK wg zmodyfikowanych kryteriów <i>New York (mNY)</i>, potwierdzona w ocenie centralnej RTG stawów krzyżowo-biodrowych ▪ Aktywna choroba – wynik w skali BASDAI ≥ 4 i wynik dotyczący oceny bólu pleców ≥ 4 oraz niewystarczająca odpowiedź na ≥ 2 doustne NLPZ w wywiadzie lub nietolerancja wcześniejszego leczenia NLPZ ▪ Dopuszczono pacjentów z wynikiem CRP w zakresie normy oraz pacjentów z aktywnym zapaleniem stawów, zapaleniem przyczepów ścięgien lub

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZSSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

	Badanie <i>Deodhar 2021</i>	Badanie <i>van der Heijde 2017</i>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktywne ZZSK w dniu 1 skriningu i na początku badania zdefiniowane jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wynik w skali BASDAI ≥ 4 oraz ○ Wynik dotyczący oceny bólu pleców (pyt. nr 2 skali BASDAI) ≥ 4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ łuszczycą, pod warunkiem spełnienia kryteriów ZZSK wg <i>mNY</i> ▪ Nie sprecyzowano kryteriów włączenia dotyczących oceny MRI
Wcześniejsze leczenie – wymagane	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ – wymagana aktywna choroba pomimo stos. NLPZ lub nietolerancja NLPZ zdef. jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 2 przypadki niewystarczającej odpowiedzi klinicznej [IR] (≥ 4 tyg. stos.) lub nietolerancja ≥ 2 doustnych NLPZ. <u>Niewystarczająca odpowiedź</u> na wcześniejszy NLPZ lub TNFi zdefiniowana została jako: brak wystarczającej odpowiedzi klinicznej w ocenie klinicznej lub wystąpienia AEs związanego z leczeniem (np. AEs prowadzące do zakończenia leczenia) pacjenta wcześniej leczonego z powodu ZZSK <u>Nietolerancja</u> NLPZ została zdefiniowana jako: zakończenie leczenia NLPZ z powodu wystąpienia AEs związanych ze stosowanym leczeniem (np. reakcja alergiczna, objawy żołądkowo-jelitowe, nadciśnienie tętnicze itp.) ▪ TNFi-IR – dopuszczono uprzednie stosowanie ≥ 1, ale ≤ 2 zatwierdzonych leków biologicznych[^]: inhibitory TNF, które zostały podane zgodnie z zaleceniami i były niewystarczająco skuteczne po minimalnym czasie leczenia i/lub pacjenci wykazywali nietolerancje po ≥ 1 dawce: <ul style="list-style-type: none"> ○ ADA: ≥ 3 mies. leczenia ○ ETA: ≥ 3 mies. leczenia ○ IFX: ≥ 4 wlewy ○ GOL: ≥ 3 wstrzyknięcia ○ CERT: ≥ 3 mies. leczenia ▪ Dodatkowo nietolerancja inhibitorów TNF została zdefiniowana jako wystąpienie TRAEs (np. reakcje na wlew/wstrzyknięcie, zakażenia, zmiany w parametrach laboratoryjnych itp.). Zakończenie leczenia z powodów ekonomicznych nie było klasyfikowane jako nietolerancja 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ – aktywna choroba pomimo stos. NLPZ: niewystarczająca odpowiedź na ≥ 2 doustne NLPZ w wywiadzie, lub nietolerancja wcześniejszego leczenia NLPZ
Wcześniejsze leczenie – dozwolone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Dozwolone ksLMPCh</u> podczas skriningu: [podawanie ksLMPCh powinno być kontynuowane przez cały okres badania, a dawki nie powinny być zmieniane; podanie jakichkolwiek innych ksLMPCh wymaga omówienia ze sponsorem badania w celu określenia czasu ich wymywania przed włączeniem do badania] <ul style="list-style-type: none"> ○ Metotreksat (MTX), dawka max 25 mg/tydzień; minimalny czas trwania leczenia: 4 mies. i stabilna dawka przez 4 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku [pacjenci leczeni MTX powinni otrzymać wystarczającą i stabilną dawkę kwasu foliowego zgodną z lokalnymi standardami (np. ≥ 5 mg kwasu foliowego tygodniowo, chyba że takie dawki 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dozwolono kontynuowanie stosowania MTX, sulfasalazyny oraz doustnych GKS w stabilnych dawkach (< 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika)

	Badanie Deodhar 2021	Badanie van der Heijde 2017
	<p>naruszałyby lokalne wytyczne lub standardy opieki) przez ≥ 4 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; u pacjentów nie mogła wystąpić wcześniejsza ciężka (<i>serious</i>) toksyczność podczas stosowania MTX oraz nie przewidziano konieczności oceny możliwych toksyczności MTX (np. konieczność przeprowadzenia biopsji wątroby w celu wykrycia toksyczności MTX) podczas badania]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sulfasalazyna (SSZ), dawka max 3 g/dzień; minimalny czas trwania leczenia: 2 mies. i stabilna dawka przez 4 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku ▪ Dozwolone <u>doustne GKS</u> (nie w postaci wstrzyknięć): <ul style="list-style-type: none"> ○ GKS doustne, dawka stabilna [≤ 10 mg/dzień prednizonu lub odpowiednika] przez 1 tydzień przed podaniem pierwszej dawki badanego leku ○ GKS stos. miejscowo i doodbytniczo ▪ GKS we wstrzyknięciach (np. do stawów, domięśniowe, nadtwardówkowe lub dożylnie) muszą być zakończone 4 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku 	
Wcześniejsze leczenie – zabronione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie zmniejszające liczbę limfocytów, ale nie celowane na zmniejszenie limfocytów B (np. alemtuzumab, efalizumab), lekami alkilującymi (np. cyklofosfamid lub chlorambucyl) lub całkowite napromieniowanie układu limfatycznego ▪ Ukierunkowana terapia ksLMPCh (w tym inhibitory JAK) [aktualnie lub w przeszłości] lub bLMPCh [aktualnie], talidomid [aktualnie lub w przeszłości] lub otrzymują inne dodatkowe zabronione w protokole leczenie ▪ Szczepienie żywymi lub atenuowanymi szczepionkami [6 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub planowane w jakimkolwiek momencie trwania leczenia lub w ciągu 6 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanego leku] ▪ Dodatkowe, niedozwolone leki muszą być zakończone przed upływem wymaganego czasu przed podaniem pierwszej dawki badanego leku ▪ Jakiegokolwiek inne będące w fazie badań lub dostępne na rynku leczenie ZZSK, artretyzmu lub bólu pleców, nie wskazane w innym miejscu, musi być zakończone ≥ 4 tygodnie lub w czasie ≥ 5 okresów półtrwania przed podaniem leku w badaniu [w zależności który dłuższy] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakiegokolwiek inne LMPCh (z wyjątkiem dopuszczonych w badaniu), talidomid (w tym wcześniejsze leczenie) i inne zabronione w protokole dodatkowe leczenie ▪ Aktualnie lub w przeszłości inhibitory czynnika martwicy nowotworu (TNFi) lub inny lek biologiczny ▪ Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie lekami alkilującymi (np. cyklofosfamid lub chlorambucyl), całkowite napromieniowanie (ang. <i>Irradiation</i>) układu limfatycznego i inne ▪ Szczepienie żywymi lub atenuowanymi szczepionkami w ciągu 6 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub planowane szczepienie takimi szczepionkami w jakimkolwiek momencie trwania leczenia lub w ciągu 6 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanego leku ▪ Konieczność podania zabronionego w protokole dodatkowego leczenia
Choroby towarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak oznak aktywnego lub utajonego lub nieodpowiednio leczonego zakażenia prątkami gruźlicy zdefiniowanego jako spełnienie wszystkich kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ujemny wynik testu <i>QuantiFERON®-TB Gold (QFT G) In Tube</i> w ciągu 3 mies. przed skrinin-giem. Pacjenci zaszczepieni szczepionką <i>Bacille</i> 	Zdefiniowano w kryteriach wykluczenia

	Badanie Deodhar 2021	Badanie van der Heijde 2017
	<p><i>Calmette Guérin</i> (BCG) zostaną poddani testowi <i>QFT G</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nie dozwolono przeprowadzenia testów <i>QFT G</i> w ocenie lokalnej ○ RTG klatki piersiowej w ciągu 3 mies. przed skринingiem ocenione przez radiologa lub pulmonologa zgodnie z lokalnymi standardami opieki potwierdzające brak zmian sugerujących aktywną gruźlicę ○ Brak nieleczzonej lub nieodpowiednio leczonej gruźlicy w wywiadzie <p>W przypadku pacjentów otrzymujących odpowiednią terapię utajonej gruźlicy (np. 9 mies. stosowania izoniazydu w miejscach, w których odsetek występowania pierwotnej odpornej na wiele leków gruźlicy wynosi <5% lub innym akceptowalnym schemacie) nie wymagano przeprowadzenia testu <i>QuantiFERON®-TB Gold In Tube (QFT Gold test)</i>, natomiast wymagano RTG klatki piersiowej, jeżeli nie był wykonany w ciągu poprzednich 3 mies. Pacjenci aktualnie leczeni na utajoną gruźlicę, mogą zostać włączeni do badania, tylko w przypadku potwierdzenia aktualnych wskaźników zapadalności na oporną na wiele leków gruźlicę i potwierdzenie jej odpowiedniego schematu leczenia</p>	
Inne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego przed włączeniem do badania ▪ Kobiety w wieku nie rozrodczym: spełnienie ≥ 1 kryterium: <ul style="list-style-type: none"> ○ Menopauza zdefiniowana jako: brak regularnych miesiączek przez ≥ 12 mies. bez innych patologicznych lub fizjologicznych powodów, status postmenopauzalny może być potwierdzony pomiarem stężenia FSH we krwi w centralnym laboratorium ○ Potwierdzona histerektomia i/lub obustronna owariektomia ○ Medycznie potwierdzona niewydolność jajników <p>Wszystkie inne kobiety (w tym kobiety z podwiązanymi jajowodami), są uznawane za kobiety w wieku rozrodczym</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Podpisana zgoda na udział w badaniu ▪ Zdolność i chęć do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planów leczenia, udziału w badaniach i innych procedurach badawczych 	Zdefiniowano w kryteriach wykluczenia
	Kryteria wykluczenia	
Choroby towarzyszące - wykluczające z udziału w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza lub podejrzenie całkowitej ankylozy kręgosłupa w wywiadzie ▪ Inna autoimmunologiczna choroba reumatyczna w wywiadzie ▪ Jakikolwiek zaburzenia limfoproliferacyjne, takie jak choroba limfoproliferacyjna związana z wirusem 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakakolwiek inna autoimmunologiczna choroba reumatyczna w wywiadzie (np. toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej, twardzina, zapalenie wielomięśniowe) lub rozpoznanie fibromialagii w wywiadzie bez zgody sponsora badania

	Badanie Deodhar 2021	Badanie van der Heijde 2017
	<p><i>Epsteina-Barra</i> (EBV-LPD), chłoniak, białaczka w wywiadzie lub objawy sugerujące aktualną chorobę limfatyczną</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Półpasiec nawracający (>1 epizod) lub rozsiany (1 epizod), rozsiane (1 epizod) zakażenie opryszczką zwykłą w wywiadzie ▪ Wynik 12-odprowadzeniowego EKG w trakcie skriningu wskazujący na istotne klinicznie nieprawidłowości, które mogą wpływać na bezpieczeństwo pacjenta (np. ostry zawał mięśnia serca, ostre niedokrwienie serca lub ciężka arytmia) lub interpretację wyników badania (np. stały stymulowany rytm komorowy lub całkowity blok lewej odnogi pęczka <i>Hisa</i>) ▪ Pacjenci z niedoborem odporności w wywiadzie lub krewny pierwszego stopnia z dziedzicznym niedoborem odporności ▪ Nowotwór [aktualnie lub w wywiadzie], z wyjątkiem: wyleczonego lub usuniętego nieprzerzutowego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub szyjki macicy <i>in situ</i> w wywiadzie ▪ Zakażenie wirusem HIV, HBV lub HCV lub jakiegokolwiek inne przewlekłe zakażenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dodatni wynik antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby B (HBsAg+) stanowi kryterium wykluczenia, pacjenci, u których stwierdzono HBsAg-, ale dodatnie przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBcAb+), muszą zostać poddani dalszym testom w kierunku HBsAb do oceny przed włączeniem do badania. W przypadku dodatniego wyniku HBsAb pacjenci mogą zostać włączeni do badania, natomiast w przypadku ujemnego wyniku HBsAb pacjenci zostają wykluczeni z badania ○ Pacjenci, u których stwierdzono dodatni wynik testu przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV Ab+) muszą zostać poddani dalszym testom w kierunku obecności kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV RNA). Pacjenci, u których stwierdzono ujemny wynik HCV RNA mogą zostać włączeni do badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakiegokolwiek zaburzenia limfoproliferacyjne, takie jak choroba limfoproliferacyjna związana z wirusem <i>Epsteina-Barra</i> (EBV-LPD), chłoniak, białaczka w wywiadzie lub objawy sugerujące aktualną chorobę limfatyczną ▪ Nawracający (>1 epizod) półpasiec lub rozsiany (1 epizod) półpasiec lub rozsiane (1 epizod) zakażenie opryszczką zwykłą w wywiadzie ▪ 12-odprowadzeniowe EKG w trakcie skriningu, którego wynik wskazuje na istotne klinicznie nieprawidłowości, które mogą wpływać na bezpieczeństwo pacjenta (np. ostry zawał mięśnia serca, ostre niedokrwienie serca lub ciężka arytmia) lub interpretację wyników badania (np. stały stymulowany rytm komorowy lub całkowity blok lewej odnogi pęczka <i>Hisa</i>) ▪ Pacjenci z niedoborem odporności w wywiadzie lub krewny pierwszego stopnia z dziedzicznym niedoborem odporności ▪ Nowotwór aktualnie lub w wywiadzie, z wyjątkiem: wyleczonego lub usuniętego nieprzerzutowego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub szyjki macicy <i>in situ</i> w wywiadzie ▪ Zakażenie wirusem HIV, HBV lub HCV lub jakiegokolwiek inne przewlekłe zakażenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dodatni wynik antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby B (HBsAg+) stanowi kryterium wykluczenia, pacjenci, u których stwierdzono HBsAg-, ale dodatnie przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBcAb+), muszą zostać poddani dalszym testom w kierunku HBsAb do oceny przed włączeniem do badania. W przypadku dodatniego wyniku HBsAb pacjenci mogą zostać włączeni do badania, natomiast w przypadku ujemnego wyniku HBsAb pacjenci zostają wykluczeni z badania ○ Pacjenci, u których stwierdzono dodatni wynik testu przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV Ab+) muszą zostać poddani dalszym testom w kierunku obecności kwasu rybonukleinowego wirusa WZW typu C (HCV RNA). Pacjenci, u których stwierdzono ujemny wynik HCV RNA mogą zostać włączeni do badania
Ogólny stan pacjenta – kryteria wykluczające udział w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alergia, nietolerancja lub nadwrażliwość na laktozę lub tofacytynib (CP-690,550) w wywiadzie, w tym chorzy na rzadką, dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktozy lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy; w przypadku pacjentów z nabytą nietolerancją laktozy badacze oceniają czy objawy mają wystarczające nasilenie, aby wykluczyć pacjenta z badania ▪ Dyskrazja (z ang. <i>Blood dyscrasias</i>) [w trakcie skriningu lub w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku] obejmująca potwierdzone parametry laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stężenie hemoglobiny <10g/dl ○ WBC <3,0×10⁹/l (<3000 mm³) ○ ANC <1,2×10⁹/l (<1200 mm³) ○ ALC <1,0×10⁹/l (<1000/mm³) ○ PLT <100×10⁹/l (100000/mm³) ▪ CrCl <40 ml/min w trakcie skriningu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dyskrazja (ang. <i>Blood dyscrasis</i>) w trakcie skriningu lub w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku obejmująca potwierdzone parametry laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stężenie hemoglobiny <10g/dl ○ WBC <3,0×10⁹/l (<3000 mm³) ○ ANC <1,2×10⁹/l (<1200 mm³) ○ ALC <1,0×10⁹/l (<1000/mm³) ○ PLT <100×10⁹/l (100000/mm³) ▪ CrCl <40 ml/min w trakcie skriningu

Badanie Deodhar 2021	Badanie van der Heijde 2017
<ul style="list-style-type: none"> ○ Stężenie hemoglobiny <10 g/dl ○ WBC <3,0 × 10⁹/l (<3000 mm³) ○ ANC <1,5 × 10⁹/l (<1500 mm³) ○ ALC <1,0 × 10⁹/l (<1000/mm³) ○ PLT <100 × 10⁹/l (<100000/mm³) ▪ CrCl <40 ml/min podczas skriningu ▪ Stężenie bilirubiny całkowitej, AST lub ALT >1,5 × GGN podczas skriningu ▪ Zakażenie wymagające hospitalizacji, pozajelitowa terapia przeciwdrobnoustrojowa lub inne klinicznie istotne w ocenie badacza zdarzenie [3 mies. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku] ▪ Zakażenie wymagające leczenia przeciwdrobnoustrojowego [2 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku] ▪ Jakikolwiek stan mogący wpływać na wchłanianie leku podanego drogą doustną [np. gastrektomia, klinicznie istotna gastroenteropatia cukrzycowa lub niektóre zabiegi z zakresu chirurgii bariatrycznej takie jak: ominięcie żołądkowe]; zabiegi takie jak opaska żołądkowa, które nie powodują podzielenia żołądka na oddzielne komory nie stanowią kryterium wykluczenia ▪ Zagrożenie perforacją przewodu pokarmowego [w ocenie badacza lub sponsora] ▪ Duży uraz lub zabieg chirurgiczny w ciągu 1 miesiąca przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub planowany zabieg chirurgiczny w czasie trwania badania ▪ Uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych [dopuszczono pacjentów, u których pełna remisja wynosi ≥6 mies. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku]; wykluczono pacjentów aktualnie stosujących marihuanę ▪ Inne ostre lub przewlekłe stany medyczne lub psychiatryczne występujące w poprzednim roku, obejmujące aktywne myśli lub zachowania samobójcze, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku lub mogą zaburzać interpretację wyników badania, które w ocenie badacza, uniemożliwiłyby włączenie pacjenta do badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilirubina całkowita, AST i ALT >1,5 × GGN w trakcie skriningu ▪ Zakażenie protezy stawu w jakimkolwiek momencie (dotyczy protezy nadal wszczepionej) ▪ Zakażenie wymagające hospitalizacji, pozajelitowa terapia przeciwdrobnoustrojowa lub inne klinicznie istotne w ocenie badacza zdarzenie, w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku ▪ Zakażenie wymagające leczenia przeciwdrobnoustrojowego w ciągu 2 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku ▪ Jakikolwiek stan mogący wpływać na wchłanianie leku podanego drogą doustną np. gastrektomia, klinicznie istotna gastroenteropatia cukrzycowa lub niektóre zabiegi z zakresu chirurgii bariatrycznej takie jak: ominięcie żołądkowe. Zabiegi takie jak opaska żołądkowa, które nie powodują podzielenia żołądka na oddzielne komory nie stanowią kryterium wykluczenia ▪ Uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych w wywiadzie. Dopuszczono pacjentów, u których pełna remisja wynosi ≥6 mies. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku ▪ Masa ciała lub budowa ciała uniemożliwiająca wykonanie MRI ▪ Jakikolwiek przeciwskazania do wykonania MRI, które w ocenie badacza lub ośrodka przeprowadzającego MRI stanowią ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta takie jak: rozrusznik serca, wszczepiony defibrylator serca, klipsy do tętniaków, zacisk naczyńnicowy tętnicy szyjnej, neurostymulator, pompa insuliniowa, pompa infuzyjna, stymulator zrostu kości, implanty ślimakowe, otologiczne i uszne ▪ Pacjenci z pasywnymi implantami o słabych właściwościach ferromagnetycznych w pobliżu cewki o częstotliwościach radiowych, które mogą powodować artefakty obrazu w obrębie kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ▪ Ciężka (<i>Severe</i>) klaustrofobia uniemożliwiająca wykonanie MRI ▪ Duży uraz lub zabieg chirurgiczny w ciągu 1 miesiąca przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub planowany zabieg chirurgiczny w czasie trwania badania ▪ Inne ciężkie (<i>Severe</i>) ostre lub przewlekłe stany medyczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku lub mogą zaburzać interpretację wyników badania, które w ocenie badacza, uniemożliwiłyby włączenie pacjenta do badania
<p>Pozostałe kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, a także kobiety w wieku rozrodczym, które nie wyraziły zgody lub nie mogą stosować 1 powszechnie uznanej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejszy udział pacjenta w jakimkolwiek badaniu z tofacytynibem

Badanie <i>Deodhar 2021</i>	Badanie <i>van der Heijde 2017</i>
<p>metody antykoncepcji (która została określona w protokole) w czasie trwania badania i przez co najmniej 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci, którzy w opinii badacza lub sponsora nie będą zdolni do przestrzegania procedur badania ▪ Pacjenci będący członkami personelu ośrodka badawczego, zaangażowani w prowadzone badanie lub członkowie rodzin badaczy, a także pracownicy placówek nadzorowanych przez badaczy lub pracownicy sponsora, którzy są bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania ▪ Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym i stosowanie leków będących w fazie badań w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania i/lub podczas trwania badania (z wyjątkiem badania obserwacyjnego bez zaplanowanej interwencji w trakcie skriningu) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące ciążę, kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują lub nie wyraziły zgody na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez co najmniej 1 cykl owulacyjny po podaniu ostatniej dawki badanego leku. Pacjent w wieku rozrodczym został zdefiniowany jako pacjent, który w ocenie badacza jest biologicznie zdolny do posiadania dzieci i jest aktywny seksualnie ▪ Pacjenci, którzy w opinii badacza lub sponsora nie będą zdolni do przestrzegania procedur badania ▪ Pacjenci będący członkami personelu ośrodka badawczego lub członkowie rodzin badaczy lub pracownicy sponsora, którzy są bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania ▪ Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym i stosowanie leków będących w fazie badań w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i/lub podczas trwania badania (z wyjątkiem badań obserwacyjnych bez zaplanowanej interwencji w trakcie skriningu)

[^] Wykluczano pacjentów po niepowodzeniu 2 lub więcej inhibitorów TNF w związku z wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia oporności na tofacytynib, co zostało zaobserwowane w badaniach dla tofacytynibu prowadzonych w populacjach RZS i ŁZS.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Populację obydwu badań stanowiło ogółem 372 chorych na aktywne ZZSK; 185 otrzymało tofacytynib 5 mg [TOF 5], a 187 placebo [PBO]. W badaniu *Deodhar 2021* udział wzięło 269 pacjentów, 133 włączono do grupy TOF 5 i 136 do grupy PBO. Natomiast w badaniu *van der Heijde 2017* w poszczególnych grupach było ponad dwukrotnie mniej pacjentów, 52 w grupie TOF 5 i 51 w grupie PBO. Autorzy podali, że charakterystyki wyjściowe włączonej populacji były dobrze zbalansowane między grupami.

Do badań włączono chorych na ZZSK o średniej wieku około 40 lat, spośród których około 80% było rasy białej. Przeważającą większość stanowili mężczyźni (ponad 80% w *Deodhar 2021* i ok 70% w *van der Heijde 2017*). Średnia wartość wskaźnika BMI około 26-27 kg/m² wskazuje na nadwagę. Około połowę włączonej do badania *Deodhar 2021* populacji stanowiły osoby nigdy nie palące (brak takich danych dla drugiego badania).

Do badania *Deodhar 2021* włączono pacjentów o średnim czasie trwania ZZSK od diagnozy dwukrotnie dłuższym niż w badaniu *van der Heijde 2017*, odpowiednio średnia 8,9 i 6,8 w grupach TOF 5 i PBO vs mediana 3,5 i 3,0 w grupach TOF 5 i PBO. Czas trwania ZZSK od wystąpienia objawów u uczestników badania *Deodhar 2021* wynosił natomiast ponad 10 lat – średnia 14,2 i 12,9 lat odpowiednio w grupach TOF 5 i PBO (dla drugiego badania brak takich danych).

W badaniach uczestniczyli pacjenci z szeregiem objawów pozastawowych w wywiadzie, takich jak zapalenie błony naczyniowej oka (15-23%), łuszczyca (2-4%), choroba zapalna jelit (1-6%) czy zapalenie stawów obwodowych (11-18%). W badaniu *Deodhar 2021* podano dodatkowo odsetki pacjentów z objawami obecnymi aktualnie i w wywiadzie.

Włączeni pacjenci charakteryzowali się wysoką aktywnością choroby, o czym świadczą uzyskane wyniki w ocenie poszczególnymi skalami: średni wynik ASDAS 3,7-3,9 [bardzo wysoka aktywność choroby – ASDAS > 3,5], średni wynik BASDAI 6,3-6,5 [choroba aktywna – BASDAI ≥4]. Pacjenci mieli ograniczoną ruchomość kręgosłupa (średni wynik BASMI 3,8-4,5; 0 to nieograniczona ruchomość, a 10 to duże ograniczenie ruchomości) oraz ograniczoną aktywność przy wykonywaniu określonych czynności (średni wynik BASFI 5,7-5,9; 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości wykonania aktywności).

Zgodnie z kryteriami włączenia do badania *Deodhar 2021* pacjenci byli wcześniej leczeni NLPZ (z wyjątkiem jednego pacjenta z grupy placebo). Około 77% pacjentów nie otrzymywało wcześniej biologicznych LMPCh, a pozostałe 23% miało oporność na inhibitory TNF lub stosowało biologiczne LMPCh bez stwierdzonej oporności (około 1% bez oporności na bLMPCh), w tym kilkanaście procent miało oporność na 1 TNFi, a kilka procent na 2 takie leki. W badaniu *van der Heijde 2017* nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących wcześniejszego leczenia (zgodnie z kryteriami włączenia wymagano NLPZ u wszystkich, LMPCh były zabronione). W momencie rozpoczęcia leczenia w opisywanych badaniach, NLPZ stosowało 80% chorych z badania *Deodhar 2021* i ponad 90% pacjentów w *van der Heijde 2017*. Doustne GKS stosowało kilka procent pacjentów w obu badaniach. Z kolei konwencjonalne LMPCh otrzymywało około 30% chorych, w tym metotreksat u kilku procent i sulfasalazyna u około 20% pacjentów w badaniu *Deodhar 2021*.

Szczegółową charakterystykę populacji włączonej do opisywanych badań zawiera poniższa tabela.

Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badań.

Charakterystyka	<i>Deodhar 2021</i>		<i>van der Heijde 2017</i>		
	TOF 5	PBO	TOF 5	PBO	
Liczba chorych w grupie (N)	133	136	52	51	
Liczba mężczyzn, n (%)	116 (87,2%)	108 (79,4%)	39 (75,0%)	32 (62,7%)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	42,2 (11,9)	40,0 (11,1)	41,2 (10,3)	41,9 (12,9)	
Rasa, n (%)	biała	107 (80,5%)	106 (77,9%)	43* (82,7%)	43* (84,3%)
	azjatycka	25 (18,8%)	30 (22,1%)	9* (17,3%)	8* (15,7%)
	nie podano	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0	0
Region geograficzny, n (%)	Ameryka Północna ¹	16 (12,0%)	11 (8,1%)	bd,	bd,

Charakterystyka	Deodhar 2021		van der Heijde 2017	
	TOF 5	PBO	TOF 5	PBO
Unia Europejska ²	51 (38,3%)	55 (40,4%)		
Azja ³	23 (17,3%)	30 (22,1%)		
Reszta świata ⁴	43 (32,3%)	40 (29,4%)		
Wartość BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	26,7 (5,7) ⁵	26,3 (5,8)	26,3 (4,9)	27,0 (6,0)
Status palenia, n (%)				
nigdy niepalący	75 (56,4%)	72 (52,9%)		
w przeszłości palący	24 (18,0%)	19 (14,0%)	bd.	bd.
aktualnie palący	34 (25,6%)	45 (33,1%)		
Czas trwania ZZSK od wyst. objawów, średnia (SD) [lata]	14,2 (9,8)	12,9 (9,5)	bd.	bd.
Czas trwania ZZSK od diagnozy, średnia (SD)/mediana [lata]	8,9 (9,1)	6,8 (6,9)	3,5	3,0
Zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie, n (%)	22 (16,5%)	20 (14,7%)	12 (23,1%)	7 (13,7%)
Zapalenie błony naczyniowej oka aktualnie i w wywiadzie, n (%)	6 (4,5%)	5 (3,7%)	bd.	bd.
Łuszczycza w wywiadzie, n (%)	5 (3,8%)	3 (2,2%)	2 (3,8%)	2 (3,9%)
Łuszczycza aktualnie i w wywiadzie, n (%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	bd.	bd.
IBD w wywiadzie, n (%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)	3 (5,8%)	1 (2,0%)
IBD aktualnie i w wywiadzie, n (%)	1 (0,8%)	1 (0,7%)	bd.	bd.
Zapalenie stawów obwodowych w wywiadzie, n (%)	21 (15,8%)	25 (18,4%)	6 (11,5%)	6 (11,8%)
Zapalenie stawów obwodowych aktualnie i w wywiadzie, n (%)	18 (13,5%)	22 (16,2%)	bd.	bd.
HLA-B27-dodatni, n (%)	117 (88,0%)	118 (86,8%)	bd.	bd.
średnia (SD) [mg/dl]	1,64 (1,73)	1,80 (1,97)		
≤5 mg/l, n (%)	41 (30,8%)	33 (24,3%)		bd.
>5 mg/l, n (%)	92 (69,2%)	103 (75,7%)		
≥5 mg/l, n (%)			35* (67,3%)	29* (56,9%)
≥GGN 2,87 mg/l, n (%)			42* (80,8%)	37* (72,5%)
Wynik oceny ASDAS, średnia (SD)	3,8 (0,8)	3,9 (0,8)	3,7 (0,9)	3,7 (0,8)
Wynik oceny BASDAI (zakres: 0-10), średnia (SD)	6,4 (1,5)	6,5 (1,4)	6,5 (1,9)	6,3 (1,9)
Sztywność poranna (zapalenie; zakres: 0-10) ⁶ , średnia (SD)	6,6 (1,9)	6,8 (1,9)		
Wynik oceny BASMI, średnia (SD)	4,5 (1,7)	4,4 (1,8)	3,8 (1,8)	4,0 (2,0)
Wynik oceny BASFI (zakres: 0-10), średnia (SD)	5,8 (2,3)	5,9 (2,1)	5,8 (2,2)	5,7 (2,3)
Całkowity wynik skali FACIT-F, średnia (SD)	27,2 (10,7)	27,4 (9,3)	29,5 (11,0)	29,7 (10,5)
Wynik oceny ASQoL, średnia (SD)	11,6 (4,7)	11,3 (4,2)		
Wynik SF-36v2 PCS, średnia (SD)	33,5 (7,3)	33,1 (7,0) ⁺⁺	35,9 (8,2)	35,2 (8,2)
Wynik SF-36v2 MCS, średnia (SD)			42,4 (10,5)	41,2 (12,0)
Wynik oceny PtGA (zakres: 0-10), średnia (SD)	6,9 (1,8)	7,0 (1,7)	bd.	bd.

Charakterystyka	Deodhar 2021		van der Heijde 2017		
	TOF 5	PBO	TOF 5	PBO	
Wynik oceny całkowitego bólu pleców (zakres: 0-10), średnia (SD)	6,9 (1,5)	6,9 (1,6)			
Zapalenie przyczepów ścięgnistych na podstawie MASES >0, n (%)	71 (53,4%)	81 (59,6%)			
Wynik oceny MASES ⁷ , średnia (SD)	3,7 (2,5)	3,6 (2,4)			
Obrzęk stawów na podstawie SJC(44) >0, n (%)	33 (24,8%)	38 (27,9%)			
Wynik oceny SJC(44) ⁸ , średnia (SD)	3,4 (3,0)	4,1 (5,2)			
Wynik oceny SPARCC SI, średnia (SD)			13,5 (15,3) N=48	9,6 (14,0) N=47	
Wynik oceny SPARCC kręgosłupa, średnia (SD)			19,6 (18,3) N=48	16,2 (19,8) N=47	
Wynik oceny Berlińskiej, średnia (SD)			6,4 (7,1) N=47	6,4 (8,9) N=47	
Wynik oceny WPAI: % utraconego czasu pracy z powodu ZZSK, średnia (SD)	bd.	bd.	9,0 (23,7) N=37	6,8 (19,0) N=30	
% utraty wartości wyniku WPAI podczas pracy z powodu ZZSK, średnia (SD)			42,6 (26,0) N=38	48,0 (23,3) N=30	
Wynik oceny WPAI: % ogólne upośledzenie pracy spo- wodowane ZZSK, średnia (SD)			44,0 (28,0) N=37	50,4 (25,5) N=30	
WPAI % upośledzenie aktywności z powodu ZZSK, śred- nia (SD)			52,5 (25,7)	53,3 (26,5)	
Wcześniejsze stosowanie NLPZ, n (%)	133 (100,0%)	135 (99,3%) ⁹			
brak leczenia bLMPCh	102 (76,7%)	105 (77,2%)			
TNFi-IR ¹⁰ lub wcześniejsze stos, bLMPCh bez IR	31 (23,3%)	31 (22,8%)			
Wcześniejsze stosowa- nie bLMPCh, n (%)			bd.	bd.	
1 TNFi-IR	23 (17,3%)	20 (14,7%)			
2 TNFi-IR	6 (4,5%)	10 (7,4%)			
wcześniejsze stos, bLMPCh bez IR	2 (1,5%)	1 (0,7%)			
Dodatkowe leki stosowane w 1. dniu, n (%)	NLPZ	106 (79,7%)	108 (79,4%)	47 (90,4%)	48 (94,1%)
	doustne GKS	13 (9,8%)	7 (5,1%)	2 (3,8%)	5 (9,8%)
	ksLMPCh	29 (21,8%)	44 (32,4%)	16 (30,8%)	14 (27,5%)
	MTX	5 (3,8%)	13 (9,6%)	bd.	bd.
	SSZ	24 (18,0%)	31 (22,8%)	bd.	bd.

1 Kanada i USA;

2 Bułgaria, Czechy, Francja, Węgry i Polska;

3 Chiny i Korea Południowa;

4 Australia, Rosja, Turcja i Ukraina;

5 N = 132;

6 sztywność poranna (zapalenie) oceniana jako średnia z pytań 5 i 6 skali BASDAI;

7 u pacjentów z MASES >0;

8 u pacjentów z SJC(44) >0;

9 jeden pacjent nie przyjmował wcześniej NLPZ z powodu chorób w wywiadzie;

10 pacjenci oznaczeni jako TNFi-IR muszą mieć IR na ≥ 1 , ale ≤ 2 zatwierdzone TNFi;

IR niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja.

5.2.3 Ocena zgodności populacji badań RCT dla TOF 5 z wnioskowa- nym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Tabela 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w proponowanym badaniu lekowym oraz w badaniu *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

Analizowane kryterium	Proponowany program lekowy B.36	<i>Deodhar 2021</i>	<i>van der Heijde 2017</i>
Jednostka chorobowa-rozpoznanie	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Diagnoza zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) w oparciu o kryteria <i>Modified New York Criteria for Ankylosing Spondylitis</i> (1984) + RTG stawów krzyżowo-biodrowych w projekcji przednio-tylnej miednicy (z ang. <i>Anterior-posterior pelvis</i>) potwierdzające diagnozę ZZSK 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnoza ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów <i>New York (mNY)</i>, potwierdzona w ocenie centralnej RTG stawów krzyżowo-biodrowych
Aktywność choroby	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Aktywne ZZSK w dniu 1 skriningu i na początku badania zdefiniowane jako: <ul style="list-style-type: none"> Wynik w skali BASDAI ≥ 4 oraz Wynik dotyczący oceny bólu pleców (pyt. nr 2 skali BASDAI) ≥ 4 	<ul style="list-style-type: none"> Aktywna choroba – wynik w skali BASDAI ≥ 4 i wynik dotyczący oceny bólu pleców ≥ 4
	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Do badań włączano chorych na ZZSK z chorobą aktywną (na podstawie wyników określonych skal oceny aktywności choroby); nie sprecyzowano jednak w kryteriach selekcji, że ogólne ocena stanu choroby przez lekarza musi wynosić >5 cm na skali 0-10 cm 	
	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Charakterystyka włączonej populacji: średni wynik ogólnej oceny choroby PtGA przez pacjenta wynosił 6,9-7,0 (SD: 1,8), nie podano oceny przez lekarza, pozostałe skale oceniające chorobę wskazywały na jej dużą aktywność 	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano wyniku PtGA ani oceny przez lekarza, ale pozostałe skale oceniające chorobę wskazywały na jej dużą aktywność
Wcześniejsze leczenie	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> aktywna choroba pomimo stos. NLPZ lub nietolerancja NLPZ zdef. jako: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 przypadki niewystarczającej odpowiedzi klinicznej [IR] (≥ 4 tyg. stos.) lub nietolerancja ≥ 2 doustnych NLPZ. <u>Niewystarczająca odpowiedź</u> na wcześniejszy NLPZ lub TNFi zdef. jako: brak wystarczającej odpowiedzi klinicznej w ocenie klinicznej lub wystąpienia AEs związanego z leczeniem (np. AEs prowadzące do zakończenia leczenia) pacjenta wcześniej leczonego z powodu ZZSK. <u>Nietolerancja</u> NLPZ zdef. jako: zakończenie leczenia NLPZ z powodu wystąpienia AEs związanych ze stosowanym leczeniem (np. reakcja alergiczna, objawy żołądkowo-jelitowe, nadciśnienie tętnicze itp.) 	

Analizowane kryterium	Proponowany program lekowy B.36	<i>Deodhar 2021</i>	<i>van der Heijde 2017</i>
Pozostałe kryteria włączenia	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji 	<ul style="list-style-type: none"> Zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji
Kryteria wykluczenia	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano osoby z alergią, nietolerancją lub nadwrażliwością na laktozę lub tofacytynib (CP-690,550) w wywiadzie, w tym chorych na rzadką, dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy Wykluczano osoby z gruźlicą (aktywną i utajoną), zakażeniami takimi jak HIV, HBV lub HCV lub jakiegokolwiek inne przewlekłe zakażenie oraz zakażeniami wymagającymi hospitalizacji lub leczenia przeciwdrobnoustrojowego Wykluczano osoby z parametrami hematologicznymi wskazującymi na zaburzenia czynności wątroby Wykluczano kobiety w ciąży i karmiące piersią 	<ul style="list-style-type: none"> W badaniu nie sprecyzowano, że wykluczano osoby z nadwrażliwością na badany lek i jego składniki, ale jako jeden z czynników wykluczenia podano stany medyczne, które mogą zwiększać ryzyko związane z podawaniem badanego leku, a takim niewątpliwie jest nadwrażliwość na badany lek Wykluczano osoby z gruźlicą (aktywną i utajoną), zakażeniami takimi jak HIV, HBV lub HCV lub jakiegokolwiek inne przewlekłe zakażenie oraz zakażeniami wymagającymi hospitalizacji lub leczenia przeciwdrobnoustrojowego Wykluczano osoby z parametrami hematologicznymi wskazującymi na zaburzenia czynności wątroby Wykluczano kobiety w ciąży i karmiące piersią

kryteria w pełni zgodne z PL
kryteria częściowo zgodne z PL
kryteria niezgodne z PL

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Ocenianą interwencję w opisywanych badaniach stanowił doustny **tofacytynib** w dawce 5 mg podawany 2 razy dziennie [TOF 5]. Komparatorem dla ocenianego leku było **placebo** dopasowane do TOF i podawane w taki sam sposób.

W badaniu *Deodhar 2021* leczenie TOF 5 i PBO kontynuowano do 16 tygodnia (faza podwójnie zaślepienia: 0-16 tyg.), a następnie rozpoczynała się otwarta faza trwająca do 48 tygodnia, w której wszyscy chorzy otrzymywali TOF 5 (chorzy z grupy PBO zmieniali interwencję na TOF 5). Natomiast w badaniu *van der Heijde 2017* leczenie TOF 5 i PBO kontynuowano do 12 tygodnia (faza podwójnie zaślepienia: 0-12 tyg.), po czym kontynuowano obserwację przez kolejne 4 tygodnie.

Podsumowanie interwencji stosowanych w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Tabela 14. Podsumowanie schematów terapii stosowanych w badaniach *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

	<i>Deodhar 2021</i>	<i>van der Heijde 2017</i>
Interwencja	Tofacytynib (TOF 5), podawany doustnie w dawce 5 mg 2×dziennie	Tofacytynib (TOF 5), podawany doustnie w dawce 5 mg 2×dziennie
Kontrola	Placebo (PBO), podawane tak jak TOF 5	Placebo (PBO), podawane tak jak TOF 5
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W zaślepionej fazie badania (tyg. 0-16) pacjenci trzymywali losowo przydzielone TOF 5 lub PBO ▪ W otwartej (<i>open label</i>) fazie badania (tyg. 16-48) wszyscy pacjenci otrzymywali TOF 5 podawany doustnie w dawce 5 mg 2×dziennie ▪ Pacjenci, którzy zakończyli stosowanie interwencji mieli kontynuować zaplanowane wizyty do oceny bezpieczeństwa i skuteczności, łącznie z końcową wizytą kontrolną zaplanowaną w ciągu 28 dni (± 7) od 48 tygodnia, chyba że zakończyli leczenie przed 40 tygodniem 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie 12 tygodni + 4 tygodnie okres obserwacji bez aktywnego leczenia
Leczenie dodatkowe (inna terapia ZZSK i leczenie przeciwbólowe)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>bLMPCh</u>, w tym inhibitory TNF, musiały być zakończone ≥ 5 okresów półtrwania przed randomizacją i podaniem pierwszej dawki przydzielonej w badaniu interwencji (ETA ≥ 4 tyg., IFX ≥ 8 tyg., ADA, GOL i CERT ≥ 10 tyg., pozostałe bLMPCh ≥ 4 tyg. lub ≥ 5 okresów półtrwania) ▪ Dozwolone <u>ksLMPCh</u> (MTX (≤ 25 mg/tydz., SSZ ≤ 3 mg/dzień), <u>NLPZ</u> (w tym inhibitory COX-2) i/lub <u>GKS</u> w stabilnych dawkach przez cały okres badania; Dienne dawki NLPZ/inhibitorów COX-2, GKS, opioidów, paracetamolu/acetaminofenu stabilne 1 tydzień przed 1. podaniem leku w badaniu i w trakcie całego badania (48 tyg.), z wyj. konieczności dopasowanie dawki ze wzgl. bezpieczeństwa pacjenta; Dienne dawki w/w leków nie mogą być modyfikowane w ciągu 24 h przed zaplanowaną wizytą kontrolną badania, z wyj. konieczności dopasowanie dawki ze wzgl. bezpieczeństwa pacjenta ▪ Dozwolone miejscowe NLPZ i leki znieczulające (np. Ben-Gay) na stawy obwodowe w stabilnych dawkach 1 tydzień przed 1. podaniem leku w badaniu i w trakcie całego leczenia ▪ Dozwolone siarczany glukozaminy i siarczan chondroityny w stabilnych dawkach 1 tydzień przed 1. podaniem leku w badaniu i w trakcie całego badania ▪ Całkowita dzienna dawka acetaminofenu $\leq 2,6$ g/dziennie, a całkowita dzienna dawka opioidu ≤ 30 mg ekwiwalentu mocy morfiny podawanej doustnie ▪ <u>Terapia ratunkowa</u>: dopuszczalna zwiększona dawka paracetamolu ($\leq 2,6$ g/dobę) i opioidów (≤ 30 mg morfiny doustnej lub równoważnika) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dozwolono kontynuowanie stosowania MTX, sulfasalazyny oraz doustnych GKS w stabilnych dawkach (< 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika)

	<i>Deodhar 2021</i>	<i>van der Heijde 2017</i>
	przez ≤10 dni; pacjenci wymagający terapii ratunkowej >10 dni → zakończenie leczenia badanym lekiem z powodu braku skuteczności; zabronione podawanie terapii ratunkowej w okresie 24 h przed wizytą kontrolną z oceną skuteczności (w przeciwnym razie stwierdzano złamanie protokołu); w razie stosowania stabilnych dawek paracetamolu lub opioidów od początku badania nie należy ich przerywać przed wizytami kontrolnymi	
Zabronione leki	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zabronione leki i suplementy muszą być odstawione ≥30 dni lub ≥5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed pierwszą dawką badanego leku <p>Lista zabronionych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakiegokolwiek LMPCh (syntetyczne lub biologiczne) z wyj. metotreksatu [MTX] lub sulfasalazyna [SSZ]. ▪ Kortykosteroidy w iniekcji (dożylnie, domięśniowo, dostawowo lub zewnątrzoponowo) – zabronione podczas fazy podwójnie zaślepionej jako leczenie towarzyszące lub ratunkowe ▪ Zioła o właściwościach farmaceutycznych (dozwolone tylko takie o udowodnionym braku inhibicji lub indukcji CYP3A; należy zgłaszać jako lek towarzyszący) w okresie ≥4 tyg. przed pierwszą dawką leku w badaniu (chyba że istnieją wiarygodne dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne o krótszym okresie wyłukiwania) ▪ Żywe szczepionki (w trakcie badania i 6 tyg. po) ▪ Talidomid aktualnie lub w przeszłości ▪ Paracetamol nie jest dozwolony jako składnik produktów łączonych, takich jak dostępne bez recepty „środki na przeziębienie” lub w połączeniu z opioidami, jeśli dawka paracetamolu przekroczy 2,6 g/dobę 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakiegokolwiek inne LMPCh (z wyjątkiem dopuszczonych w badaniu), i inne zabronione w protokole dodatkowe leczenie ▪ Inhibitory czynnika martwicy nowotworu (TNFi) lub inny lek biologiczny (aktualnie lub w przeszłości) ▪ Leki alkilujące (np. cyklofosfamid lub chlorambucyl), całkowite napromieniowanie (ang. <i>Ir-radiation</i>) układu limfatycznego i inne ▪ Żywe szczepionki (w trakcie badania i 6 tyg. po) ▪ Talidomid aktualnie lub w przeszłości
Kryteria zakończenia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Decyzja pacjenta ▪ Decyzja badacza ze względów bezpieczeństwa ▪ Z powodu AEs ▪ Z przyczyn behawioralnych ▪ Niemożność przestrzegania protokołu (harmogram wizyt lub procedur w ośrodku) ▪ W przypadku stwierdzenia VTE (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa) 	

W protokole badania *Deodhar 2021* podano szczegółowe informacje dotyczące dodatkowego leczenia w badaniu: dozwolonego oraz zabronionego. Natomiast dla badania *van der Heijde 2017* informacje pochodzą wyłącznie z publikacji źródłowej. W obydwu badaniach dozwolone było kontynuowane syntetycznych LMPCh (w sprecyzowano: metotreksat i sulfasalazyna) oraz doustnych GKS w stabilnych

dawkach. W *Deodhar 2021* podano również, że dozwolone było stosowanie NLPZ (w tym inhibitory COX-2) i leków znieczulających. Sprecyzowano, że dzienne dawki NLPZ/inhibitorów COX-2, GKS, opioidów, paracetamolu/acetaminofenu stabilne 1 tydzień przed 1. podaniem leku w badaniu i w trakcie całego badania (48 tyg.), z wyj. konieczności dopasowanie dawki ze względu na bezpieczeństwa pacjenta, a całkowita dobową dawkę paracetamolu (lub odpowiednika) nie mogła przekraczać 2,6 g, a całkowita dzienna dawka opioidu nie może przekraczać ekwiwalentu siły działania 30 mg morfiny podawanej doustnie.

W badaniu *Deodhar 2021* jako terapię ratunkową dopuszczano zwiększoną dawkę paracetamolu i opioidów w okresie do 10 dni. Chorzy wymagający terapii ratunkowej w okresie przekraczającym 10 dni kończyli badanie z powodu braku skuteczności. Podawanie terapii ratunkowej w czasie 24 godzin przed wizytą kontrolną z oceną skuteczności było zabronione.

Jakiegokolwiek inne LMPCh był zabronione.

W *Deodhar 2021* dopuszczano wcześniejszą terapię biologicznymi LMPCh (w *van der Heijde 2017* taka wcześniejsza terapia stanowiła kryterium wykluczenia), ale leki te musiały zostać wycofane przed rozpoczęciem badania (w czasie przynajmniej 5 okresów półtrwania danego leku). Również pozostałe zabronione leki i suplementy musiały zostać odstawione w określonym czasie przed randomizacją i podaniem pierwszej dawki badanego leku. W tabeli powyżej szczegółowo wymieniono listę leków zabronionych.

5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniach *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017* analiza skuteczności uwzględniała populacje pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W pierwszym badaniu wyniki pochodzą z okresu 16 tygodni leczenia, a w drugim z 12 tygodni. W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki punktów końcowych ocenianych w powyższych badaniach, gdzie było to możliwe (powtarzalne punkty końcowe) przeprowadzono metaanalizę. Wykonanie metaanalizy danych z różnych okresów obserwacji może stanowić potencjalne ograniczenie, jednakże nie odnotowano istotnej heterogeniczności w przeprowadzonych analizach, co może sugerować, że dane są spójne.

Dodatkowo przedstawiono wyniki z 48 tygodnia badania *Deodhar 2021*, z końca okresu obserwacji otwartej fazy, w której wszyscy chorzy otrzymywali już tofacytynib 5 mg (w 16 tygodniu chorzy z grupy placebo mieli zmienianą interwencję na TOF 5; PBO→TOF 5).

W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena wystąpienia odpowiedzi ASAS20.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

5.4.1 Definicje punktów końcowych

W poniższej tabeli przedstawiono definicje wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniach *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017* wraz z opisem narzędzia służącego do oceny danego punktu.

Tabela 15. Definicje punktów końcowych w badaniach *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

Punkt końcowy	Opis	
ASAS (<i>The Assessment of SpondyloArthritis International Society</i>)		
Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwreumatyczne opracowane przez <i>The Assessment of SpondyloArthritis International Society</i> (ASAS) oceniające poprawę w zakresie aktywności choroby zostały opracowane w 2009 r. W przypadku leków antyreumatycznych podstawę stanowi ocena czterech podstawowych domen:		
<ul style="list-style-type: none"> ocena czynnościowa za pomocą narzędzia BASFI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>); ocena bólu kręgosłupa w skali numerycznej (NRS, z ang. <i>Numerical Rating Scale</i>) lub wizualnej skali analogowej (VAS, z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>); ocenie poddaje się nocny ból kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia i ból kręgosłupa ogółem; ocena ruchomości kręgosłupa; wykonuje się ocenę rozszerzania klatki piersiowej, zmodyfikowany test Schobera (pomiar i ocena ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa), pomiar odległości potylicy-ściana, ruchomość miednicy oraz ocenę boczego zgięcia kręgosłupa lub BASMI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>); całościowej oceny choroby przez pacjenta (z ang. <i>Patient Global Assessment of Disease</i>), w skali NRS lub VAS w ciągu ostatniego tygodnia (<i>Landewé 2015</i>). 		
Na ich podstawie możliwe jest wyróżnienie następujących punktów końcowych: ASAS40, ASAS20, ASAS 5/6, częściowej remisji wg ASAS (<i>Sieper 2009, Landewé 2015</i>), które ocenia się z wykorzystaniem powyższych domen oraz poprzez dodanie kolejnych składowych oceny.		
ASAS20	<u>Sposób oceny</u> ASAS20 i ASAS40 ocena 4 domen [NRS 0–10]: całościowej ocenie pacjenta (PtGA), bólu kręgosłupa, wynik funkcjonalności (ocenianej za pomocą BASFI) i punktacja zapalenia (średnia ocena punktowa pytania 5 i 6 kwestionariusza BASDAI).	<u>Definicja</u> Poprawa o $\geq 20\%$ i bezwzględna poprawa względem wartości początkowej o ≥ 1 jednostkę (zakres od 0 do 10) w ≥ 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia o $\geq 20\%$ i o ≥ 1 jednostkę w pozostałych
ASAS40		<u>Definicja</u> Poprawa w zakresie aktywności choroby o $\geq 40\%$ oraz bezwzględna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 jednostki (zakres od 0 do 10) w ≥ 3 z 4 domen i brak pogorszenia w pozostałych
ASAS5/6	<u>Sposób oceny</u> ASAS 5/6 ocena 6 domen: całościowej ocenie choroby przez pacjenta (PtGA), bólu kręgosłupa, ocena czynnościowa (za pomocą BASFI), punktacja zapalenia (średnia ocena punktowa pytania 5 i 6 kwestionariusza BASDAI), CRP i ruchomość kręgosłupa (oceniana przez boczne zgięcie kręgosłupa za BASMI).	<u>Definicja</u> Poprawa o $\geq 20\%$ w ≥ 5 z 6 domen
Częściowa remisja wg ASAS	<u>Sposób oceny</u> Częściowa odpowiedź ASAS na podstawie tych samych 4 domen ASAS podanych powyżej.	<u>Definicja</u> Uzyskanie wyniku ≤ 2 (w skali 0-10) dla każdej z 4 domen
ASDAS (<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>)		
Wskaźnik aktywności zapalenia stawów kręgosłupa ASDAS składa się z 5 domen: całkowity ból pleców, całościowa ocena choroby przez pacjenta (z ang. <i>Patient Global Assessment of Disease</i>), ból i obrzęk obwodowy, czas trwania sztywności porannej i hsCRP (białko C-reaktywne o wysokiej czułości, ang. <i>gh Sensitivity C-Reactive Protein</i>) [mg/l]. Im niższą wartość w skali ASDAS osiąga pacjent tym mniejsza aktywność choroby i skuteczniejsze jest zastosowane leczenie. Zgodnie z konsensem ASAS zdefiniowano cztery stany aktywności choroby:		
<ul style="list-style-type: none"> choroba nieaktywna (<i>inactive disease</i>) – ASDAS $< 1,3$; niska aktywność choroby (<i>low disease activity</i>) – ASDAS w zakresie $\geq 1,3$ i $< 2,1$; 		

Punkt końcowy	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> • wysoka aktywność choroby – ASDAS w zakresie $\geq 2,1$ i $\leq 3,5$; • bardzo wysoka aktywność choroby – ASDAS $> 3,5$ (Landewé 2015). <p>Zmiana wartości w skali ASDAS względem wartości początkowych pozwala na wyznaczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetka chorych osiągających klucznie istotną poprawę (clinically important improvement) – zmianę wyniku ASDAS $\geq 1,1$ względem wartości początkowej; • odsetka chorych osiągających znaczącą poprawę (major improvement) – zmianę wyniku ASDAS $\geq 2,0$ względem wartości początkowej (Deodhar 2021). <p>Na podstawie uzyskiwanych wyników można wyznaczyć wartość ASDAS-CRP, którą należy obliczyć w następujący sposób: $0,121 \times \text{całkowity ból pleców} + 0,058 \times \text{czas trwania sztywności porannej} + 0,110 \times \text{całociowa ocena pacjenta} + 0,073 \times \text{ból i obrzęk obwodowy} \times 0,579 \times \ln(\text{CRP mg/l} + 1)$. Wszystkie zmienne w powyższym wzorze poza stężeniem CRP wyrażone są w skali VAS 1-10 cm lub w 10-punktowej skali numerycznej (Landewé 2015).</p>
BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)	
BASMI	<p>Wskaźnik BASMI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>) służy do oceny ruchomości kręgosłupa (kręgosłupa szyjnego, grzbietowego i lędźwiowego, bioder i tkanek miękkich miednicy). Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej lub 10-centymetrowej, liniowej skali, gdzie 0 to nieograniczona ruchomość, a 10 to duże ograniczenie ruchomości. Na ocenę BASMI składają się następujące testy ruchomości kręgosłupa (Sieper 2009): odległość tragus-ściana, skłon do przodu (zmodyfikowany Schober), rotacja szyi, zgięcie boczne kręgosłupa, odległość międzykostkowa. Wskaźnik BASMI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 5 testów.</p>
MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score)	
MASES	<p>Punktacja MASES (<i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>) służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych w spondyloartropatii. Wskaźnik MASES oceniany jest w 13-punktowej skali. Trzydzieści miejsc (prawe i lewe) zostanie ocenionych pod kątem tkliwości: chrząstko-żebrowe 1 (prawe i lewe), chrząstko-żebrowe 7 (prawe i lewe), kręgosłup biodrowy przedni górny (prawy i lewy), grzbiet biodrowy (prawy i lewy), kręgosłup biodrowy tylny (prawa i lewa), wyrostek kolczysty w okolicy L5 i proksymalne przyłączenie ścięgna Achillesa (prawe i lewe). Punktacja w każdym miejscu będzie wynosić 0 za brak czułości lub 1 za czułość. Wyższy wynik oznacza gorszy stan zdrowia (Heuft-Dorenbosch 2003).</p>
SJC(44) (Swollen Joint Count)	
Liczba obrzękniętych stawów, SJC(44)	<p>Ocena obrzęku stawów przy użyciu następującej skali: obecne/nieobecne/niewykonane/nie dotyczy (do stosowania w przypadku sztucznych lub brakujących stawów) w celu określenia całkowitej liczby obrzękniętych stawów.</p> <p>Ocena 44 stawów: mostkowo-obojczykowe, barkowo-obojczykowe, barki, łokcie, nadgarstki, śród-ręczno-paliczkowe (MCP I, II, III, IV, V), międzypaliczkowe kciuka (IP), bliższe międzypaliczkowe (PIP II, III, IV, V), kolana, kostki i śródstopno-paliczkowe (MTP I, II, III, IV, V).</p>
SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)	
SPARCC	<p>Skala <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> (SPARCC) służy do oceny objawów zapalenia na podstawie wyniku rezonansu magnetycznego: ocena stawów krzyżowo-biodrowych (SI) i kręgosłupa (sześć najczęściej dotkniętych jednostek kręgosłupa). Ocenia się obecność zapalenia w 16 różnych miejscach. Maksymalny wynik kwestionariusza to 16 punktów (Zahiroglu 2014).</p> <p>Wyższy wynik odzwierciedla bardziej zaawansowaną chorobę.</p> <p>Minimalna istotna zmiana (MIC, z ang. <i>Minimally Important Changes</i>) dla oceny stawów krzyżowo-biodrowych: ≥ 2, a dla oceny kręgosłupa: ≥ 5 (Maksymowych 2018).</p> <p>Remisja MRI wg SPARCC: wynik oceny stawów krzyżowo-biodrowych < 2 i oceny kręgosłupa < 5 (Maksymowych 2018).</p>
Rozszerzenie klatki piersiowej (Chest Expansion)	
Rozszerzenie klatki piersiowej (van der Heijde 2017)	<p>Rozszerzenie klatki piersiowej, mierzone w centymetrach (cm), definiuje się jako różnicę w obwodzie klatki piersiowej podczas pełnego wydechu i pełnego wdechu. Zmierzono to w czwartej przestrzeni międzyżebrowej. Zarejestrowano różnicę między maksymalnym wdechem a wydechem w dwóch próbach. Lepsza z dwóch prób została wykorzystana do obliczenia rozszerzenia klatki</p>

Punkt końcowy	Opis
	piersiowej. Brakujące dane w 12. tygodniu zostały przypisane przez LOCF, jeśli dostępne były dane z wcześniejszej wizyty (wizyta przerwana).
Jakość życia- PROs	
BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)	
BASDAI	<p>Narzędzie <i>Bath AS Disease Activity Index</i> (BASDAI) to 6-elementowy kwestionariusz stosowany do oceny nasilenia 5 głównych objawów spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi, którego wyniki zgłaszane są przez chorych. Pytania oceniają nasilenie zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgnistych, nasilenia sztywności porannej i czasu trwania sztywności porannej w skali od 0 (brak) do 10 (największe nasilenie). Ostateczny wynik BASDAI jest obliczany przez zsumowanie pierwszych czterech pytań i średniej z dwóch ostatnich pytań i podzielenie uzyskanego wyniku przez pięć.</p> <p>Wynik ten mieści się w zakresie od 0 (brak aktywności choroby) do 10 (bardzo aktywna choroba) (Landewé 2015).</p> <p>W badaniach klinicznych oceniana jest zmiana względem wartości początkowej w wyniku kwestionariusza BASDAI – zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę. Ocena BASDAI50 odzwierciedla poprawę wyniku o 50%, w stosunku do początkowej oceny w danym momencie leczenia (AWA Taltz 2021).</p> <p>Najmniejsza klinicznie istotna zmiana (MCID) obejmuje zmianę wartości BASDAI zdefiniowanej jako 2 jednostki (w skali od 0 do 10) BASDAI (AWA Taltz 2021).</p> <p>MCID dla oceny zmęczenia wg BASDAI i całkowitego bólu kręgosłupa wg BASDAI: zmiana o ≥ 1 jednostkę; poprawa – zmniejszenie (Navarro-Compán 2022).</p>
BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)	
BASFI	<p>Wskaźnik oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) BASFI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>; w skali od 0 do 10 punktów lub cm) oblicza się korzystając z 10 pytań odnoszących się do stopnia sprawności przy wykonywaniu określonych czynności. Pierwsze 8 pytań dotyczy czynności związanych z anatomią czynnościową. Ostatnie 2 pytania oceniają zdolność badanych do radzenia sobie z codziennym życiem. Każdą czynność ocenia się w oparciu o skalę VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości wykonania aktywności) (Sieper 2009).</p> <p>Wskaźnik BASFI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 10 zadań (pytań).</p>
PtGA (Patient Global Assessment of Disease)	
PtGA	<p>Ocena przez pacjentów (PROs) ogólnej aktywności choroby w ciągu ostatniego tygodnia za pomocą numerycznej skali ocen od 0 (Nieaktywny) do 10 (Bardzo aktywny) do pytania: „Jak aktywne było średnio Twoje zapalenie stawów kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia?” Wyniki tej oceny zostaną wykorzystane do obliczenia kryteriów poprawy ASAS.</p>
Ocena bólu kręgosłupa przez pacjenta	
Ocena bólu kręgosłupa przez pacjenta	<p>Do oceny bólu kręgosłupa pacjenta używa się 2 skal NRS: poziom bólu nocnego i całkowity ból pleców w ciągu ostatniego tygodnia. Dla każdej z tych skal badani oznaczają swój poziom bólu na 0-10 NRS zakotwiczonych od 0 dla „Bez bólu” do 10 „Najsilniejszy ból”. Wyniki całkowitego bólu pleców zostaną wykorzystane do obliczenia kryteriów poprawy ASAS.</p> <p>MCID dla oceny całkowitego bólu pleców i nocnego bólu kręgosłupa: zmiana o ≥ 1 jednostkę; poprawa – zmniejszenie (Navarro-Compán 2022).</p>
ASQoL (The Ankylosing Spondylitis Quality of Life)	
ASQoL	<p>Kwestionariusz ASQoL (<i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>) służy do oceny jakości życia pacjentów z ZZSK, oceniający stopień ograniczenia, jakiego doświadcza pacjent w codziennych czynnościach, poziom bólu i zmęczenia oraz wpływ na stan emocjonalny pacjenta. Składa się on z 18 pytań zamkniętych, za które przyznaje się oceny: można odpowiedzieć „tak” – 1 punkt lub „nie” – 0 punktów. Wynik uzyskiwany przez chorego zawiera się w skali od 0 do 18.</p> <p>Wyższy wynik kwestionariusza ASQoL wskazuje na gorszą jakość życia.</p>

Punkt końcowy	Opis
	MCID dla oceny wyniku ASQoL: zmiana o $\geq 1,8$ jednostki; poprawa – zmniejszenie (Navarro-Compán 2022).
SF-36v2 (Short Form – 36 Health Survey Questionnaire)	
SF-36v2	<p>Kwestionariusz SF-36 (<i>Short Form – 36 Health Survey Questionnaire</i>) jest standaryzowaną ankietą służącą do mierzenia HRQoL. Ankieta SF-36 składa się z 36 pytań. Pytania te służą do oceny 8 skal, takich jak: funkcjonowanie fizyczne (z ang. <i>physical functioning</i>, PF), rola ograniczeń fizycznych (z ang. <i>role functioning</i>, RF), ból fizyczny/ból ciała (z ang. <i>bodily pain</i>, BP), ogólne zdrowie (z ang. <i>general health</i>, GH), witalność (z ang. <i>vitality</i>, VT), funkcjonowanie społeczne (z ang. <i>social functioning</i>, SF), rola ograniczeń emocjonalnych (z ang. <i>emotional role functioning</i>, RE) i zdrowie psychiczne (z ang. <i>mental health</i>, MH). Pierwsze 4 wymienione elementy (PF, PRF, BP i GH) składają się na sumaryczną komponentę fizyczną (z ang. <i>physical component summary</i>, PCS), a 4 pozostałe (VT, SF, RE i MH) wchodzi w skład sumarycznej komponenty psychicznej (z ang. <i>mental component summary</i>, MCS) (Ware 2001).</p> <p>Kwestionariusz został opracowany również w wersji polskiej (Tylka 2009).</p> <p>Wyższa punktacja końcowa oznacza lepszy stan zdrowia.</p> <p>MCID dla oceny zmiany wyniku SF-36v2 domen PCS i MCS: zmiana o $\geq 2,5$ jednostki; poprawa – zwiększenie; MCID dla oceny domeny 0-100 punktowej: zmiana o ≥ 5 jednostek; poprawa – zwiększenie (Navarro-Compán 2022).</p>
EQ-5D-3L (EuroQol 5 Dimensions 3 Levels Health State Profile)	
EQ-5D	<p>Kwestionariusz EQ-5D jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (mobilność/zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS; ocena stanu zdrowia). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu (Walters 2005).</p> <p>Minimalna istotna różnica (z ang. <i>minimal important difference</i>, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt (Walters 2005).</p> <p>Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich (Golicki 2010).</p> <p>Dodatkowo, wyniki z pięciu domen można wykorzystać do obliczenia pojedynczej wartości wskaźnika, znanej również jako wskaźnik użyteczności. Ważność i wiarygodność EuroQol 3 Levels EQ-5D-3L została potwierdzona w wielu stanach chorobowych, w tym w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Ponadto „Twój własny stan zdrowia dzisiaj” (EQ-VAS) rejestruje samoocenę stanu zdrowia pacjenta, rejestrowany będzie wynik w zakresie od 0 do 100 mm, przy czym wyższe wyniki oznaczają lepszy stan zdrowia w dniu dzisiejszym.</p> <p>MCID dla oceny całkowitego wyniku EQ-VAS: zmiana o ≥ 10 mm; poprawa – zwiększenie (Navarro-Compán 2022).</p>
The FACIT – Fatigue Scale (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale)	
FACIT-F	<p>Skala FACIT-F składa się ona z 13 pytań i służy do oceny fizycznych i funkcjonalnych konsekwencji występowania zmęczenia – wypełnianych przez pacjenta. Na każde z pytań chory udziela odpowiedzi w ramach 4-punktowej skali, gdzie 0 oznacza „brak” a 4 oznacza „bardzo dużo”. Całkowity wynik w skali FACIT-F zawiera się w zakresie od 0 do 52 punktów (Chandran 2007).</p> <p>Wyższy wynik oznacza niższy stopień zmęczenia.</p> <p>MCID dla oceny całkowitego wyniku FACIT-F: zmiana o ≥ 4 jednostki; poprawa – zwiększenie (Navarro-Compán 2022).</p>
WPAI (Work Productivity & Activity Impairment Questionnaire: Spondyloarthritis)	
WPAI	<p>Kwestionariusz Pogorszenia Wydajności Pracy i Aktywności (WPAI): 6-elementowy kwestionariusz specyficzny dla ZZSK, który daje cztery rodzaje wyników: absenteizm (nieobecność – czas nieobecności w szkole/pracy), prezenteizm (obniżona produktywność w pracy/szkole), utrata wydajności/produktywności pracy i upośledzenie/pogorszenie aktywności.</p>

Punkt końcowy	Opis
	Wyniki WPAI są wyrażone jako procenty utraty wartości, przy czym wyższe liczby wskazują na większe upośledzenie i mniejszą produktywność. Ten kwestionariusz powinien zostać wypełniony przez pacjenta przed wykonaniem jakichkolwiek zabiegów podczas wizyty, jeśli to możliwe.
Ocena bólu za pomocą różnych skal	
Ocena bólu	<p>Dodatkowa analiza do badania <i>van der Heijde 2017</i>, ocena wpływu leczenia tofacytynibem na ból; ocena bólu za pomocą następujących narzędzi: SF-36v2 pytanie 7 (Q7), i domena oceniająca ból ciała/ból fizyczny, ASQoL pytania 9 i 14, EQ-5D komponenta oceniająca wymiar bólu/dyskomfortu i BASDAI pytania 2 i 3.</p> <p><u>SF-36v2 Q7</u>: „Jak duży ból odczuwałeś w ciągu ostatniego tygodnia?” (zakres, 1–6, gdzie 1 = brak, 6 = bardzo silny) i domena SF-36v2 Bólu Ciała (BP) (wynik normatywny (zakres teoretyczny, 19,23–60,88)), z wyższymi wynikami wskazującymi na mniejszy ból).</p> <p><u>EQ-5D Ból/Dyskomfort (PD)</u>: zakres 1-3; gdzie 1 = brak bólu lub dyskomfortu, 3 = ekstremalny ból lub dyskomfort.</p> <p><u>BASDAI Q2, ocena bólu szyi, pleców i bioder</u>: „Jak opisałbyś ogólny poziom bólu szyi, pleców lub bioder z powodu ZZSK?” i <u>Q3</u>, ocena bólu/obrzęku obwodowego: „Jak opisałbyś ogólny poziom bólu/obrzęk stawów innych niż szyja, plecy, biodra?”; VAS 0–10 cm w ZZSK; wyższe wyniki wskazują na gorszy ból.</p> <p><u>ASQoL</u>: odpowiedź „tak” na pytanie Q9 „Mam nieznośny ból” i Q14 „Ból jest zawsze obecny”.</p>

5.4.2 Odpowiedź według kryteriów ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis International Society)

Narzędzie ASAS służy do oceny poprawy w zakresie aktywności choroby (ASAS20 i ASAS40), w którym podstawę stanowi ocena 4 domen w skali numerycznej [NRS 0–10]: całościowej ocenie choroby przez pacjenta (PtGA), bólu kręgosłupa, ocenie czynnościowej (za pomocą BASFI) i nasilenia zapalenia (średnia ocena punktowa pytania 5 i 6 kwestionariusza BASDAI). Remisja częściowa wg ASAS uwzględnia wspomniane obszary, natomiast ASAS 5/6 uwzględnia się oprócz powyższych 4 domen również CRP i ruchomość kręgosłupa (oceniane przez boczne zgięcie kręgosłupa za BASMI).

Definicje odpowiedzi:

- **ASAS20 [pierwszorzędowy punkt końcowy w obydwu badaniach]**: poprawa w zakresie aktywności choroby o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ≥ 3 z 4 domen oraz bezwzględna poprawa o ≥ 1 jednostkę (zakres od 0 do 10) i brak pogorszenia o $\geq 20\%$ i o ≥ 1 jednostkę w pozostałych domenach;
- **ASAS40**: poprawa w zakresie aktywności choroby o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ≥ 3 z 4 domen oraz bezwzględna poprawa o ≥ 2 jednostki (zakres od 0 do 10) i brak pogorszenia w pozostałych domenach;
- **Remisja częściowa ASAS**: uzyskanie wyniku ≤ 2 (w skali 0-10) dla każdej z 4 domen;
- **ASAS 5/6**: poprawa o $\geq 20\%$ w ≥ 5 z 6 domen.

Powyższe punktu końcowe oceniano były w obydwu włączonych badaniach. W obydwu badaniach oceniano również średnią zmianę poszczególnych komponentów ASAS.

W badaniu *Deodhar 2021* wykonano dla większości z nich analizę z uwzględnieniem kontroli błędu I rodzaju, a dla oceny częściowej remisji ASAS i odpowiedzi ASAS 5/6 analizę bez uwzględnienia takiej kontroli. Ponadto w badaniu tym oprócz analizy w całej populacji chorych wykonano również analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynników stratyfikacji: wcześniejsze leczenie biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCh): nieleczeni bLMPCh vs oporność na wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF (TNFi-IR) lub leczeni wcześniej bLMPCh bez niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji (non-IR). Brakujące dane traktowano jako brak odpowiedzi. Wykonano również analizy w podgrupach chorych z wysokim CRP ($\geq 0,287$ mg/dl) i niskim CRP ($< 0,287$ mg/dl), u chorych z wyjściowo z dodatnim wynikiem MRI (wartość SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych ≥ 2 na początku badania), a także w podgrupach z wysokim i/lub niskim CRP oraz dodatnim lub ujemnym wynikiem MRI.

Wszystkie dostępne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką, wyniki metaanaliz podkreślono.

Tabela 16. Wyniki oceny skuteczności – ASAS: ASAS20, ASAS40, średnia zmiana komponentów ASAS (PtGA, całkowity ból pleców, BASFI, poranna sztywność), częściowa remisja wg ASAS, odpowiedź ASAS 5/6; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* (16 tyg.) i *van der Heijde 2017* (12 tyg.).

Badanie	Okres	TOF 5	PBO	TOF 5 vs PBO	
		dane	dane	Ocena istotności (95% CI); p *	
Odpowiedź ASAS20¹					
		n/N (%)	n/N (%)	RB	RD
				p<0,0001 P²	
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	75/133 (56,4%)	40/136 (29,4%)	RB=1,92 (1,42; 2,59); p<0,0001	RD=0,27 (0,16; 0,38); NNT=4 (3; 7); p<0,0001
				p≤0,001 P²	
<i>van der Heijde 2017</i> , wartość aktualna	12 tyg.	42*/52 (80,8%)	21*/51 (41,2%)	RB=1,96 (1,38; 2,79); p=0,0002	RD=0,40 (0,22; 0,57); NNT=3 (2; 5); p<0,0001
<u>Wynik metaanalizy, fixed.</u> <u>Heterogeniczność p=0,9225</u>		<u>117/185 (63,2%)*</u>	<u>61/187 (32,6%)*</u>	<u>RB=1,93 (1,53; 2,44); p<0,0001</u>	<u>RD=0,30 (0,21; 0,40); NNT=4 (3; 5); p<0,0001</u>
<i>van der Heijde 2017</i> , wartość przewidywana, model Emax	12 tyg.	33*/52 (63,0%)	20*/51 (40,1%)	RB=1,62 (1,09; 2,41) p = 0,0181	RD=0,24 (0,06; 0,43) NNT = 5 (3; 19) p = 0,0112

Badanie	Okres	TOF 5 dane	PBO dane	TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *	
<i>Deodhar 2021</i> , nieleczeni bLMPCh	16 tyg.	63*/102 (61,8%)	35*/105 (33,3%)	RB=1,85 (1,36; 2,53) p < 0,0001	RD=0,28 (0,15; 0,41) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
<i>Deodhar 2021</i> , TNFi-IR lub leczeni bLMPCh (non-IR)	16 tyg.	12*/31 (38,7%)	5*/31 (16,1%)	RB=2,40 (0,96; 6,00) p = 0,0613	RD=0,23 (0,01; 0,44) p = 0,0394
p ≤ 0,001 PZ					
<i>van der Heijde 2017</i> , wysokie wyjściowe CRP†	12 tyg.	33*/42 (78,6%)	14*/37 (37,8%)	RB=2,08 (1,33; 3,23) p = 0,0012	RD=0,41 (0,21; 0,61) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001
p ≤ 0,05 PZ					
<i>van der Heijde 2017</i> , niskie wyjściowe CRP†	12 tyg.	9*/10 (90,0%)	7*/14 (50,0%)	RB=1,80 (1,03; 3,16) p = 0,0408	RD=0,40 (0,08; 0,72) NNT = 3 (2; 13) p = 0,0147
p ≤ 0,001 PZ					
<i>van der Heijde 2017</i> , dodatni wynik MRI‡	12 tyg.	28*/32 (87,5%)	10*/25 (40,0%)	RB=2,19 (1,33; 3,60) p = 0,0020	RD=0,48 (0,25; 0,70) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
<i>van der Heijde 2017</i> , wysokie CRP i MRI dodatnie †‡	12 tyg.	24*/27 (88,9%)	7*/19 (36,8%)	RB=2,41 (1,32; 4,41) p = 0,0042	RD=0,52 (0,27; 0,77) NNT = 2 (2; 4) p < 0,0001
<i>van der Heijde 2017</i> , niskie CRP i MRI dodatnie †‡	12 tyg.	4*/5 (80,0%)	3*/6 (50,0%)	RB=1,60 (0,64; 3,98) p = 0,3126	RD=0,30 (-0,23; 0,83) p = 0,2690
<i>van der Heijde 2017</i> , wysokie CRP i MRI ujemne †‡	12 tyg.	8*/11 (72,7%)	7*/16 (43,8%)	RB=1,66 (0,86; 3,23) p = 0,1330	RD=0,29 (-0,07; 0,65) p = 0,1129
<i>van der Heijde 2017</i> , niskie CRP i MRI ujemne †‡	12 tyg.	5*/5 (100%)	4*/6 (66,7%)	RB=1,43 (0,78; 2,60) p = 0,2484	RD=0,33 (-0,08; 0,75) p = 0,1182
<i>van der Heijde 2017</i> , wysokie CRP lub MRI dodatnie †‡	12 tyg.	37*/47 (78,7%)	17*/43 (39,5%)	RB=1,99 (1,34; 2,97) p = 0,0007	RD=0,39 (0,20; 0,58) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5: 65,4%	TOF 5 → PBO: 60,3%		
Odpowiedź ASAS40¹					
		n/N (%)	n/N (%)	RB	RD
p < 0,0001 PZ					
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	54/133 (40,6%)	17/136 (12,5%)	RB=3,25 (1,99; 5,30) p < 0,0001	RD=0,28 (0,18; 0,38) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
p ≤ 0,01 PZ					
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	24*/52 (46,2%)	10*/51 (19,6%)	RB=2,35 (1,26; 4,41) p = 0,0076	RD=0,27 (0,09; 0,44) NNT = 4 (3; 11) p = 0,0028
p < 0,0001					
<u>Wynik metaanalizy: fixed;</u> <u>Heterogeniczność p=0,4268</u>		<u>78/185 (42,2%)*</u>	<u>27/187 (14,4%)*</u>	<u>RB=2,91 (1,98; 4,29);</u> <u>p < 0,0001</u>	<u>RD=0,28 (0,19; 0,36);</u> <u>NNT=4 (3; 6);</u> <u>p < 0,0001</u>

Badanie	Okres	TOF 5 dane	PBO dane	TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *		
<i>Deodhar 2021</i> , nieleczeni bLMPCh	16 tyg.	46*/102 (45,1%)	15*/105 (14,3%)	RB=3,16 (1,89; 5,28) p < 0,0001	RD=0,31 (0,19; 0,43) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	
<i>Deodhar 2021</i> , TNFi-IR lub leczeni bLMPCh (non-IR)	16 tyg.	8*/31 (25,8%)	2*/31 (6,5%)	RB=4,00 (0,92; 17,35) p = 0,0641	RD=0,19 (0,02; 0,37) p = 0,0318	
p ≤ 0,001 P^z						
<i>van der Heijde 2017</i> , wysokie wyjściowe CRP†	12 tyg.	20*/42 (47,6%)	6*/37 (16,2%)	RB=2,94 (1,32; 6,52) p = 0,0082	RD=0,31 (0,12; 0,51) NNT = 4 (2; 9) p = 0,0014	
<i>van der Heijde 2017</i> , niskie wyjściowe CRP†	12 tyg.	4*/10 (40,0%)	4*/14 (28,6%)	RB=1,40 (0,46; 4,31) p = 0,5572	RD=0,11 (-0,27; 0,50) p = 0,5607	
p ≤ 0,01 P^z						
<i>van der Heijde 2017</i> , dodatni wynik MRI‡	12 tyg.	17*/32 (53,1%)	5*/25 (20,0%)	RB=2,66 (1,14; 6,21) p = 0,0241	RD=0,33 (0,10; 0,56) NNT = 4 (2; 11) p = 0,0054	
<i>van der Heijde 2017</i> , wysokie CRP i MRI dodatnie †‡	12 tyg.	16*/27 (59,3%)	3*/19 (15,8%)	RB=3,75 (1,27; 11,10) p = 0,0168	RD=0,43 (0,19; 0,68) NNT = 3 (2; 6) p = 0,0006	
<i>van der Heijde 2017</i> , niskie CRP i MRI dodatnie †‡	12 tyg.	1*/5 (20,0%)	2*/6 (33,3%)	RB=0,60 (0,07; 4,83) p = 0,6313	RD=-0,13 (-0,65; 0,38) p = 0,6118	
<i>van der Heijde 2017</i> , wysokie CRP i MRI ujemne †‡	12 tyg.	4*/11 (36,4%)	3*/16 (18,8%)	RB=1,94 (0,54; 7,01) p = 0,3124	RD=0,18 (-0,17; 0,52) p = 0,3137	
<i>van der Heijde 2017</i> , niskie CRP i MRI ujemne †‡	12 tyg.	3*/5 (60,0%)	2*/6 (33,3%)	RB=1,80 (0,47; 6,87) p = 0,3896	RD=0,27 (-0,30; 0,84) p = 0,3605	
<i>van der Heijde 2017</i> , wysokie CRP lub MRI dodatnie †‡	12 tyg.	21*/47 (44,7%)	8*/43 (18,6%)	RB=2,40 (1,19; 4,84) p = 0,0144	RD=0,26 (0,08; 0,44) NNT = 4 (3; 13) p = 0,0054	
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5: 50,4%	TOF 5→PBO: 44,9%			
Średnia zmiana komponentów ASAS ¹						
PtGA [NRS 0–10]		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	MD
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-2,47 (2,27 [^])	131	-0,91 (2,29 [^])	p < 0,0001 P^z MD=-1,56 (-2,11; -1,01); p < 0,0001
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]: -3,5; TOF 5→PBO [N=112]: -2,9				
Całkowity ból pleców [NRS 0–10]		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	MD
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-2,57 (2,16 [^])	131	-0,96 (2,17 [^])	p < 0,0001 P^z MD=-1,61 (-2,14; -1,08); p < 0,0001
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=113]: -3,6; TOF 5→PBO [N=112]: -2,9				
BASFI [NRS 0–10]		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	MD
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-2,05 (1,93 [^])	131	-0,82 (1,95 [^])	p < 0,0001 P^z

Badanie	Okres	TOF 5 dane		PBO dane		TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *	
						MD=-1,23 (-1,70;-0,76); p<0,0001	
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	-2,4 (2,16 [^])	51	-1,4 (2,14 [^])	p≤0,05 P [‡]	
						MD=-1,00 (-1,83;-0,17); p=0,0183	
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,6369</u>						<u>MD=-1,17 (-1,58;-0,76); p<0,0001</u>	
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=113]:-2,6; TOF 5→PBO [N=113]:-2,3					
Poranna sztywność [NRS 0–10]	N	średnia zmiana (SD)		N	średnia zmiana (SD)		MD
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-2,69 (2,16 [^])	131	-0,97 (2,17 [^])		p<0,0001 P [‡]
						MD=-1,72 (-2,25;-1,19); p<0,0001	
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=113]:-3,5; TOF 5→PBO [N=113]:-2,9					
Częściowa remisja wg ASAS ²							
		n/N (%)		n/N (%)		RB	
						p<0,001 P [‡]	
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	20/133 (15,0%)		4/136 (2,9%)		RB=5,11 (1,80; 14,56) p = 0,0022	RD=0,12 (0,05; 0,19) NNT = 9 (6; 19) p = 0,0004
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	10*/52 (19,2%)		6*/51 (11,8%)		RB=1,63 (0,64; 4,17) p = 0,3032	RD=0,07 (-0,06; 0,21) p = 0,2921
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,1055</u>		<u>30/185 (16,2%)*</u>		<u>10/187 (5,3%)*</u>		<u>RB=3,01 (1,52; 5,95); p=0,0015</u>	<u>RD=0,11 (0,05; 0,17); NNT=10 (6; 22); p=0,0006</u>
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5: 23,3%		TOF 5→PBO: 17,7%			
Odpowiedź ASAS 5/6 ²							
		n/N (%)		n/N (%)		RB	
						p<0,001 P [‡]	
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	58/133 (43,6%)		10/136 (7,4%)		RB=5,93 (3,17; 11,10) p < 0,0001	RD=0,36 (0,27; 0,46) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	26*/52 (50,0%)		8*/51 (15,7%)		RB=3,19 (1,60; 6,37) p = 0,0010	RD=0,34 (0,17; 0,51) NNT = 3 (2; 6) p < 0,0001
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p<0,0001</u>		<u>84/185 (45,4%)*</u>		<u>18/187 (9,6%)*</u>		<u>RB=4,70 (2,95; 7,48); p<0,0001</u>	<u>RD=0,36 (0,27; 0,44); NNT = 3 (3; 4); p<0,0001</u>
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5: 43,6%		TOF 5→PBO: 44,9%			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] SD obliczono z SE podanego w publikacji;[‡] dane z publikacji źródłowej badania;[†] wysokie CRP: ≥0,287 mg/dl; niskie CRP: <0,287 mg/dl;[‡] dodatni wynik MRI: wartość SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych ≥2 na początku badania;¹ analiza z uwzględnieniem kontroli błędów I rodzaju w badaniu *Deodhar 2021*;² analiza bez uwzględnienia kontroli błędów I rodzaju w badaniu *Deodhar 2021*.

Xeljanz (tofacetynyb)

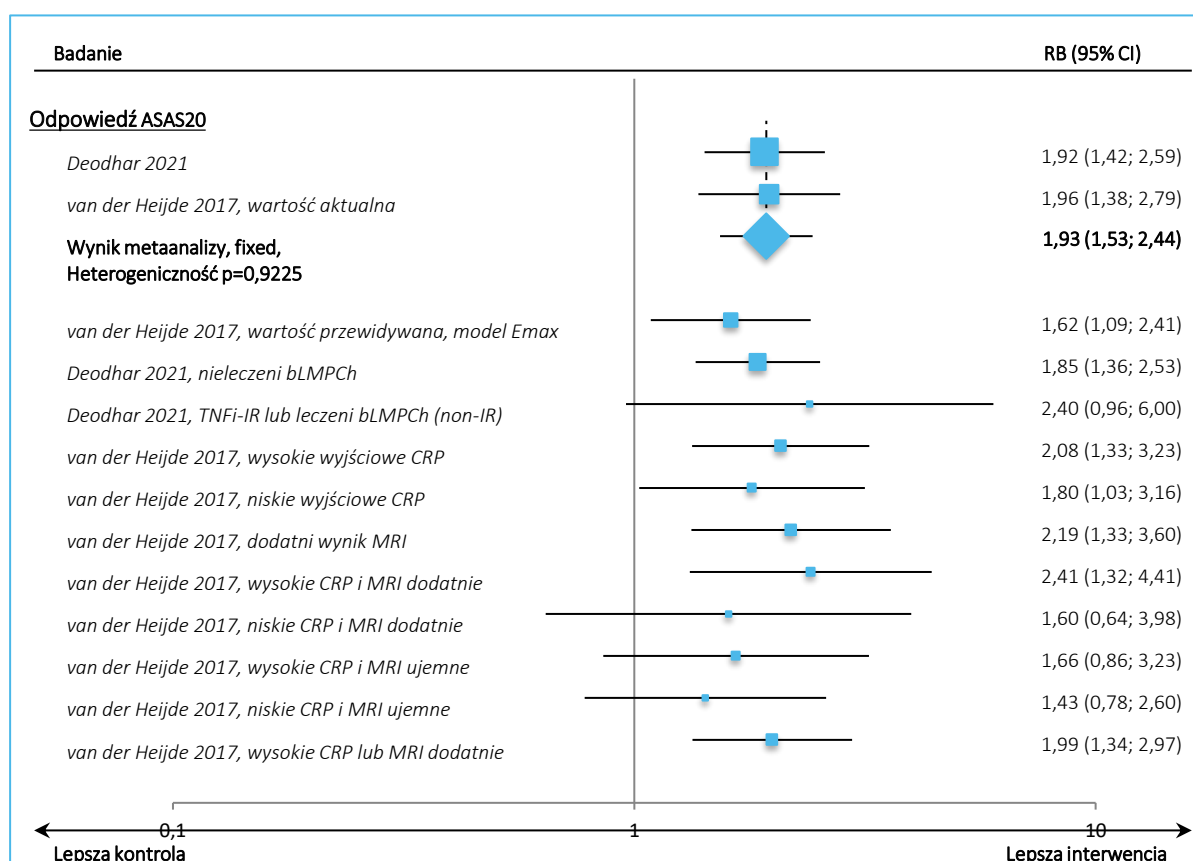
w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

W badaniu *Deodhar 2021* w 16 tygodniu leczenia odpowiedź **ASAS20** uzyskało istotnie więcej chorych z grupy TOF 5 niż grupy PBO: 56,4% vs 29,4%; RB = 1,92 (95% CI: 1,42; 2,59); NNT = 4 (95% CI: 3; 7); $p < 0,0001$. Również w badaniu *van der Heijde 2017* wykazano wyższość TOF 5 względem PBO w uzyskiwaniu odpowiedzi ASAS20 (w 12 tygodniu): 80,8% vs 41,2%; RB = 1,96 (95% CI: 1,38; 2,79); NNT = 3 (95% CI: 2; 5); $p = 0,0002$.

Przeprowadzona metaanaliza danych potwierdziła wyniki pojedynczych badań – leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg blisko dwukrotnie i istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania ASAS20 względem placebo: 63,2% vs 32,6%; RB = 1,93 (95% CI: 1,53; 2,44); NNT = 4 (95% CI: 3; 5); $p < 0,0001$.

Analiza w podgrupach w badaniu *Deodhar 2021* w każdym przypadku spójnie wskazywała na korzyść ze stosowania TOF 5 w porównaniu do podania PBO; dla większości podgrup wyniki były istotne statystycznie: nieleczeni bLMPCh, wysokie CRP, niskie CRP, dodatni wynik MRI, wysokie CRP i dodatni wynik MRI oraz wysokie CRP lub MRI dodatnie. W pozostałych podgrupach na brak istotności wyniku mogły wpłynąć bardzo małe liczebności podgrup. Szczegółowe wyniki prezentuje poniższy wykres.

Wykres 3. Odpowiedź na leczenie ASDAS20 – metaanaliza danych z badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

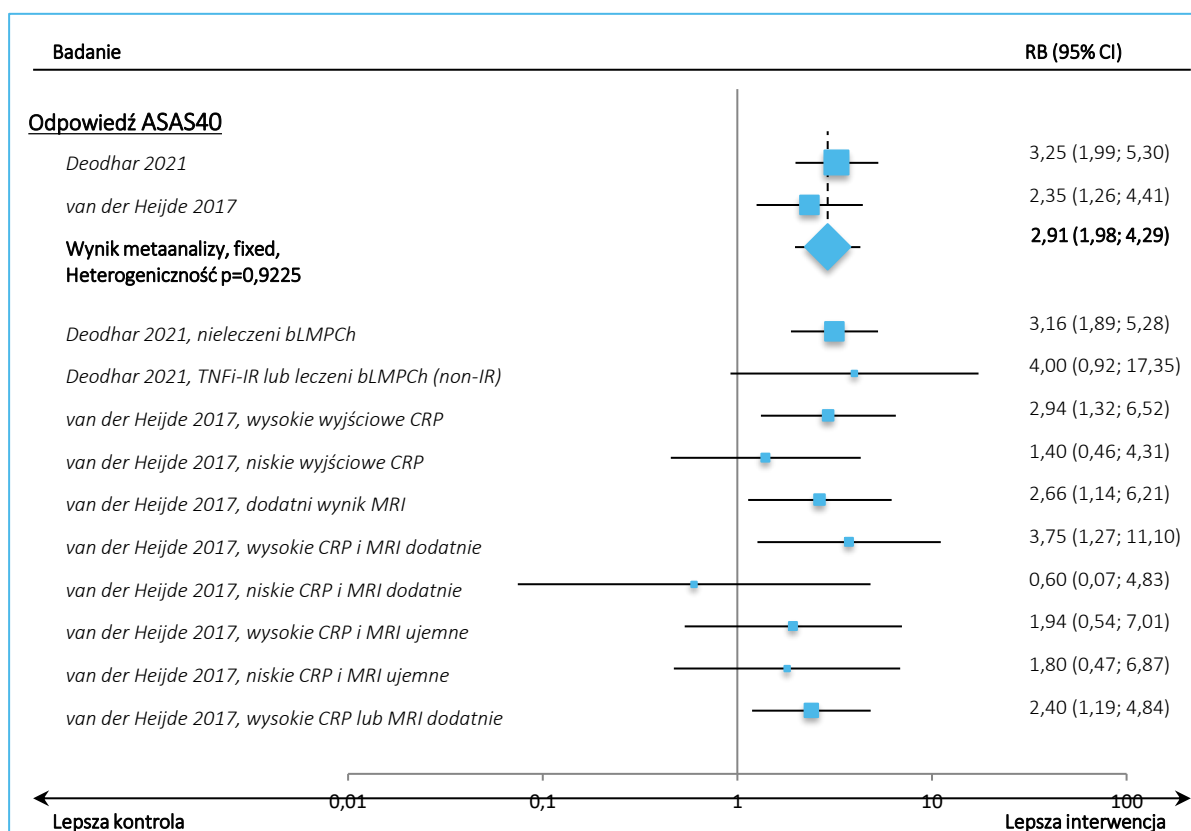


Również w przypadku odpowiedzi **ASAS40** w obydwu badaniach wykazano znamiennej statystycznie wyższą TOF 5 względem PBO. W badaniu *Deodhar 2021* odpowiedź ASAS40 uzyskało istotnie więcej chorych z grupy TOF 5 niż grupy PBO: 40,6% vs 12,5%; RB = 3,25 (95% CI: 1,99; 5,30); NNT = 4 (95% CI: 3; 6); $p < 0,0001$. Również w badaniu *van der Heijde 2017* wykazano wyższą TOF 5 względem PBO w uzyskiwaniu odpowiedzi ASAS20: 46,2% vs 19,6%; RB = 2,35 (95% CI: 1,26; 4,41); NNT = 4 (95% CI: 3; 11); $p = 0,0076$.

Przeprowadzona metaanaliza danych potwierdziła wyniki pojedynczych badań – leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg istotnie statystycznie i blisko trzykrotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania ASAS20 względem placebo: 42,2% vs 14,4%; RB = 2,91 (95% CI: 1,98; 4,29); NNT = 4 (95% CI: 3; 6); $p < 0,0001$.

Analiza w podgrupach w badaniu *Deodhar 2021* wskazywała ogólnie na korzyść ze stosowania TOF 5 w porównaniu do podania PBO; dla większości podgrup wyniki były istotne statystycznie: nieleczeni bLMPCh, wysokie CRP, dodatni wynik MRI, wysokie CRP i dodatni wynik MRI oraz wysokie CRP lub MRI dodatnie. W pozostałych podgrupach na brak istotności wyniku mogły wpłynąć bardzo małe liczebności podgrup. Szczegółowe wyniki prezentuje poniższy wykres.

Wykres 4. Odpowiedź na leczenia ASDAS40 – metaanaliza danych z badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

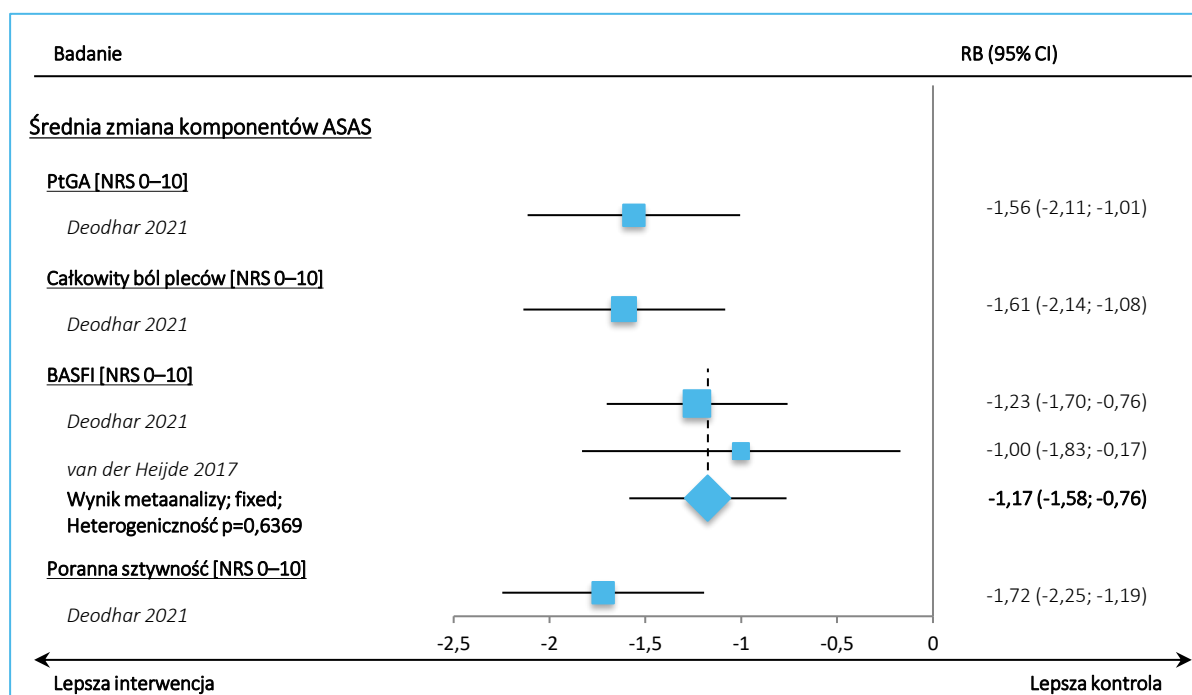


W badaniu *Deodhar 2021* przedstawiono wyniki oceny średnich zmian poszczególnych komponentów ASAS w czasie – oceny PtGA, całkowitego bólu pleców, BASFI i porannej sztywności, dla każdej z nich wykazano istotnie większą poprawę wyniku u chorych leczonych TOF 5 niż PBO.

W badaniu *van der Heijde 2017* przedstawiono wynik średniej zmiany BASFI, również wskazujący na istotną korzyść ze stosowania, TOF 5 względem PBO. Przeprowadzona metaanaliza danych z badań potwierdziła, że leczenie TOF 5 umożliwia uzyskanie większej poprawy funkcjonalności (zmniejszenie wyniku BASFI) w porównaniu do stosowania placebo: MD = -1,17 (95% CI: -1,58; -0,76); p < 0,0001.

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny zmian komponentów ASAS prezentuje wykres poniżej.

Wykres 5. Średnia zmiana komponentów ASAS (PtGA, ból pleców, BASFI, porannej sztywności) – metaanaliza danych z badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

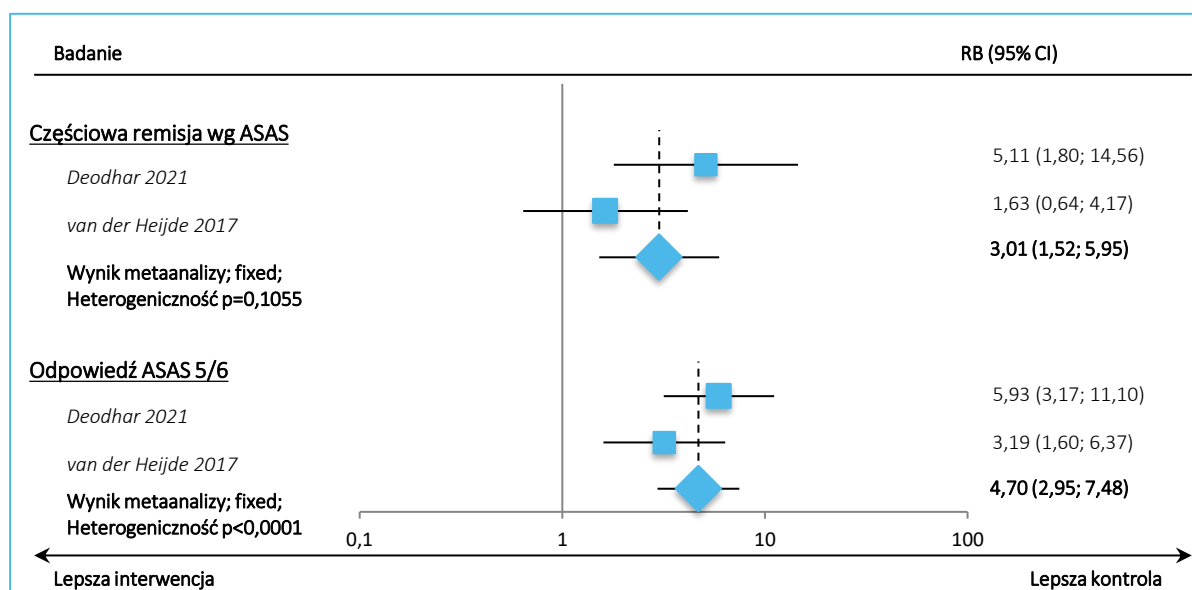


Również w przypadku **remisji częściowej wg ASAS** wykazano korzyść ze stosowania TOF 5 zamiast placebo w obu badaniach, jednak wynik istotny statystycznie uzyskano tylko w badaniu *Deodhar 2021*: 15,0% vs 2,9%; RB = 5,11 (95% CI: 1,80; 14,56); NNT = 9 (95% CI: 6; 19); p = 0,0022. Niemniej wynik metaanalizy potwierdził, że tofacytynib 3-krotnie, znamienne statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia remisji częściowej w porównaniu do placebo: TOF 5 vs PBO: 16,2% vs 5,3%; RB = 3,01 (95% CI: 1,52; 5,95); NNT = 10 (95% CI: 6; 22); p = 0,0015.

Natomiast **odpowiedź ASAS 5/6** uzyskało istotnie więcej pacjentów z grupy TOF 5 niż PBO w obydwu ocenianych badaniach. W badaniu *Deodhar 2021* odpowiedź ASAS 5/6 uzyskało 43,6% chorych z grupy TOF 5 i 7,4% z grupy PBO, RB = 5,93 (95% CI: 3,17; 11,10); NNT = 3 (95% CI: 3; 4); p < 0,0001. Z kolei w badaniu *van der Heijde 2017* uzyskano następujące wyniki: 50,0% vs 15,7%; RB = 3,19 (95% CI: 1,60; 6,37); NNT = 3 (95% CI: 2; 6); p = 0,0010. A przeprowadzona metaanaliza danych z badań potwierdziła wnioskowanie, TOF 5 vs PBO: 45,4% vs 9,6%; RB = 4,70 (95% CI: 2,95; 7,48); NNT = 3 (95% CI: 3; 4); p < 0,0001.

Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 6. Odsetek chorych z remisją częściową wg ASAS oraz odpowiedzią ASAS 5/6 – metaanaliza danych z badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.



W otwartej fazie badania *Deodhar 2021* poszczególne rodzaje odpowiedzi (ASAS20, ASAS40, poprawa wyniku ASAS, częściowa odpowiedź ASAS i odpowiedź ASAS 5/6) w grupie TOF 5 pozostały stabilne do 48 tygodnia, natomiast w grupie PBO→TOF 5 częstości odpowiedzi wzrosły pomiędzy 16 a 24 tygodniem, a następnie pozostawały stabilne do 48 tygodnia.

5.4.3 Wskaźnik aktywności osiowej spondyloartropatii ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

Narzędzie ASDAS służy do oceny aktywności choroby na podstawie zmian wyniku 5 domen, oceniających całkowity ból pleców, całościową ocenę choroby przez pacjenta (z ang. *Patient Global Assessment of Disease*), ból i obrzęk obwodowy, czas trwania sztywności porannej i zmianę stężenia hsCRP [mg/l]. Im niższą wartość w skali ASDAS osiąga pacjent tym mniejsza aktywność choroby i skuteczniejsze jest zastosowane leczenie. W badaniach oprócz średniej zmiany wyniku ASDAS wyróżniono również ocenę częstości uzyskiwania poszczególnych rodzajów odpowiedzi:

- **choroba nieaktywna (*inactive disease*)** – ASDAS < 1,3;
- **niska aktywność choroby (*low disease activity*)** – ASDAS w zakresie $\geq 1,3$ i < 2,1.

Zmiana wartości w skali ASDAS względem wartości początkowych pozwala na wyznaczenie:

- odsetka chorych osiągających **klinicznie istotną poprawę (*clinically important improvement*)** – zmianę wyniku ASDAS $\geq 1,1$ względem wartości początkowej;
- odsetka chorych osiągający **znaczącą poprawę (*major improvement*)** – zmianę wyniku ASDAS $\geq 2,0$ względem wartości początkowej.

Wskaźnik ASDAS jest obecnie uważany za najbardziej obiektywny parametr zarówno w ocenie aktywności choroby, jak i odpowiedzi na leczenie. W opinii ekspertów wskaźnik ASDAS, jako bardziej wiarygodny, powinien zastępować dotychczasowe kryteria aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie (Korkosz 2014).

Wszystkie dostępne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką, wyniki metaanaliz podkreślono.

Tabela 17. Wskaźnik aktywności choroby ASDAS: średnia zmiana, średnia zmiana hsCRP, klinicznie istotna poprawa, znacząca poprawa, choroba nieaktywna, niska aktywność choroby; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* (16 tyg.) i *van der Heijde 2017* (12 tyg.).

Badanie	Okres	TOF 5 dane		PBO dane		TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
Średnia zmiana ASDAS ¹						
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-1,36 (0,80 [^])	131	-0,39 (0,80 [^])	p<0,0001 PZ MD=-0,97 (-1,16;-0,78); p<0,0001
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	-1,4 (0,72 [^])	51	-0,7 (0,71 [^])	p≤0,001 PZ MD=-0,70 (-0,98;-0,42); p<0,0001
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,1172</u>						MD=-0,88 (-1,04;-0,72); p<0,0001
<i>Deodhar 2021 (open label)</i> 48 tyg.		TOF 5 [100]:-1,70; TOF 5→PBO [103]:-1,50				
Średnia zmiana hsCRP [mg/dl] ¹						
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	MD
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-1,05 (1,14 [^])	131	-0,09 (1,14 [^])	p<0,0001 PZ MD=-0,96 (-1,24;-0,68); p<0,0001
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	51	-0,7 (6,43 [^])	45	-0,1 (12,07 [^])	MD=-0,60 (-4,54; 3,34); p=0,7655
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,8583</u>						MD=-0,96 (-1,23;-0,68); p<0,0001
<i>Deodhar 2021 (open label)</i> 48 tyg.		TOF 5 [N=100]:-1,17; TOF 5→PBO [N=103]:-1,11				
Klinicznie istotna poprawa (clinically important improvement) wg ASDAS ²						
		n/N (%)		n/N (%)		RB
						p<0,001 PZ
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	81/132 (61,4%)		26/136 (19,1%)		RB=3,21 (2,21; 4,65) p < 0,0001 RD=0,42 (0,32; 0,53) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
						p≤0,001 PZ
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	33*/52 (63,5%)		14*/51 (27,5%)		RB=2,31 (1,41; 3,78) p = 0,0008 RD=0,36 (0,18; 0,54) NNT = 3 (2; 6) p < 0,0001

Badanie	Okres	TOF 5 dane	PBO dane	TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *	
<u>Wynik metaanalizy; fixed;</u> <u>Heterogeniczność p=0,2944</u>		<u>114/184 (62,0%)*</u>	<u>40/187 (21,4%)*</u>	<u>RB=2,89 (2,15; 3,89);</u> <u>p<0,0001</u>	<u>RD=0,41 (0,31; 0,50);</u> <u>NNT=3 (3;4);</u> <u>p<0,0001</u>
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5: 58,3%;	TOF 5→PBO: 52,9%		
Znacząca poprawa (major improvement) wg ASDAS ²					
		n/N (%)	n/N (%)	RB	
				p<0,001 PZ	
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	37/123 (30,1%)	6/129 (4,7%)	6,47 (2,83; 14,78) p < 0,0001	0,25 (0,17; 0,34) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	12*/52 (23,1%)	6*/51 (11,8%)	1,96 (0,80; 4,83) p = 0,1426	0,11 (-0,03; 0,26) p = 0,1254
<u>Wynik metaanalizy; random;</u> <u>Heterogeniczność p=0,0519</u>		<u>49/175 (28,0%)*</u>	<u>12/180 (6,7%)*</u>	<u>RB=3,61 (1,10;</u> <u>11,84); p=0,0342</u>	<u>RD= 0,19 (0,03; 0,36);</u> <u>NNT=6 (3; 36);</u> <u>p=0,0215</u>
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5: 33,3%	TOF 5→PBO: 28,7%		
Niska aktywność choroby (low disease activity) [<2,1] wg ASDAS ²					
		n/N (%)	n/N (%)	RB	
				p<0,001 PZ	
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	51/131 (38,9%)	11/136 (8,1%)	RB=4,81 (2,63; 8,82) p < 0,0001	RD=0,31 (0,21; 0,40) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	28*/52 (53,9%)	10*/51 (19,6%)	RB=2,75 (1,49; 5,05) p = 0,0012	RD=0,34 (0,17; 0,52) NNT = 3 (2; 6) p = 0,0001
<u>Wynik metaanalizy; fixed;</u> <u>Heterogeniczność p=0,1948</u>		<u>79/183 (43,2%)*</u>	<u>21/187 (11,2%)*</u>	<u>RB=3,81 (2,48; 5,87);</u> <u>p<0,0001</u>	<u>RD= 0,32 (0,23; 0,40);</u> <u>NNT=4 (3; 5);</u> <u>p<0,0001</u>
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5: 43,5%	TOF 5→PBO: 36,0%		
Nieaktywna choroba (inactive disease) [<1,3] wg ASDAS ²					
		n/N (%)	n/N (%)	RB	
				p<0,001 PZ	
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	9/133 (6,8%)	0/136 (0,0%)	RB=19,43 (1,14; 330,43); p = 0,0402	RD=0,07 (0,02; 0,11); NNT = 15 (9; 44); p = 0,0029
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	7*/52 (13,5%)	4*/51 (7,8%)	RB=1,80 (1,00; 3,24); p = 0,0504	RD=0,19 (0,01; 0,37); p = 0,0384
<u>Wynik metaanalizy; random;</u> <u>Heterogeniczność p=0,0738</u>		<u>16/185 (8,6%)*</u>	<u>4/187 (2,1%)*</u>	<u>RB=4,20 (0,35;</u> <u>50,04); p=0,2563</u>	<u>RD=0,11 (-0,05; 0,27);</u> <u>p=0,1674</u>
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5: 15,0%	TOF 5→PBO: 13,2%		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

[^] SD obliczone z SE podanego w publikacji;

^{p2} dane z publikacji źródłowej badania;

1 analiza z uwzględnieniem kontroli błędu I rodzaju w badaniu *Deodhar 2021*;

2 analiza bez uwzględnienia kontroli błędu I rodzaju w badaniu *Deodhar 2021*.

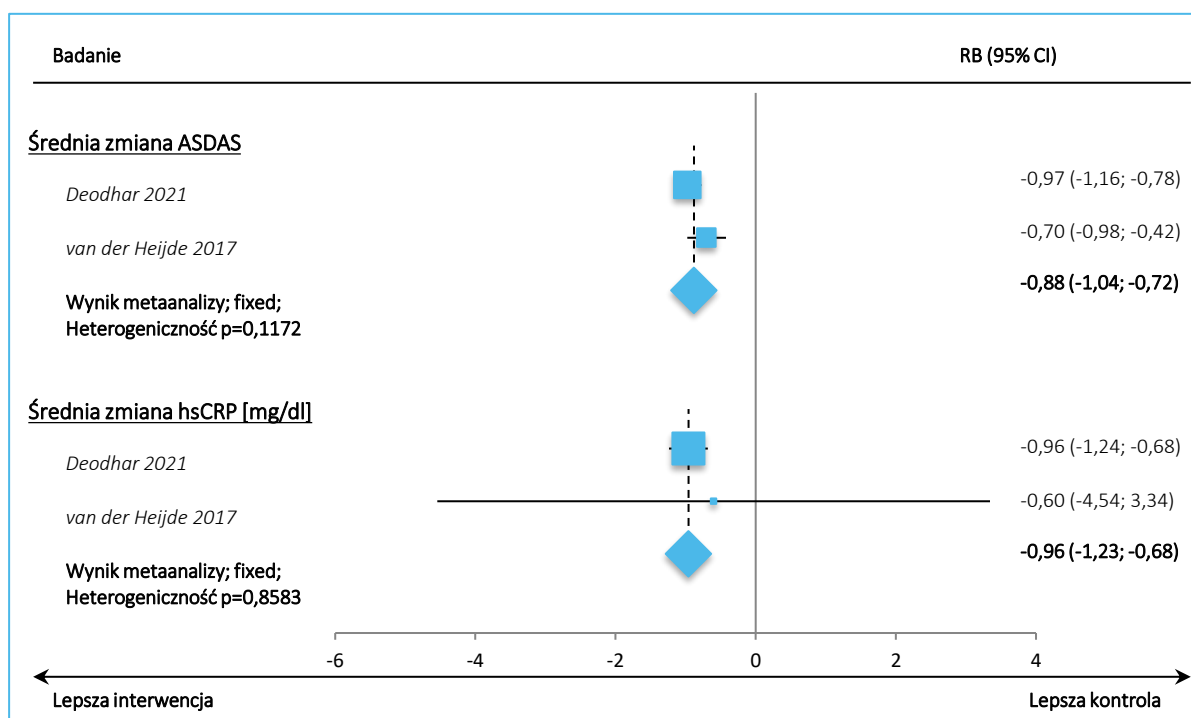
W obydwu badaniach uzyskano **poprawę wyniku ASDAS [zmniejszenie]**, istotnie większą u chorych leczonych TOF 5 w porównaniu do PBO, MD = -0,97 (95% CI: -1,16; -0,78); $p < 0,0001$ w *Deodhar 2021* i MD = -0,70 (95% CI: -0,98; -0,42); $p < 0,0001$ w *van der Heijde 2017*. Przeprowadzona metaanaliza danych również wykazała istotnie statystycznie większy wpływ TOF 5 na poprawę wyniku aktywności choroby wg ASDAS względem placebo: MD = -0,88 (95% CI: -1,04; -0,72); $p < 0,0001$.

Również w przypadku oceny **zmian stężenia hsCRP**, zarówno w pojedynczych badaniach, jak i przeprowadzonej na ich podstawie metaanalizie wykazano, że leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg wpływa na istotnie statystycznie większą redukcję stężenia niż podawanie placebo; wynik metaanalizy: MD = -0,96 [mg/dl] (95% CI: -1,23; -0,68); $p < 0,0001$.

W otwartej fazie badania *Deodhar 2021* zmiana wyniku ASDAS i zmiana stężenia hsCRP, a także poszczególne rodzaje odpowiedzi ASDAS w grupie TOF 5 pozostały stabilne do 48 tygodnia, natomiast w grupie PBO→TOF 5 częstości odpowiedzi wzrosły pomiędzy 16 a 24 tygodniem, a następnie pozostawały stabilne do 48 tygodnia.

Szczegółowe wyniki prezentuje poniższy wykres.

Wykres 7. Średnia zmiana wyniku ASDAS i stężenia hsCRP – metaanaliza danych z badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.



Klinicznie istotną poprawę (*clinically important improvement*) wg ASDAS uzyskało istotnie statystycznie więcej chorych leczonych TOF 5 w porównaniu do PBO w obydwu badaniach, TOF 5 vs PBO: 61,4% vs 19,1%; RB=3,21 (95% CI: 2,21; 4,65); NNT = 3 (95% CI: 2; 4); p < 0,0001 w *Deodhar 2021*; 63,5% vs 27,5%; RB=2,31 (95% CI: 1,41; 3,78); NNT = 3 (95% CI: 2; 6); p = 0,0008 w *van der Heijde 2017*. Wnioskowanie potwierdziła przeprowadzona metaanaliza danych, TOF 5 vs PBO: 62,0% vs 21,4%, RB = 2,89 (95% CI: 2,15; 3,89); NNT = 3 (95% CI: 3;4); p < 0,0001.

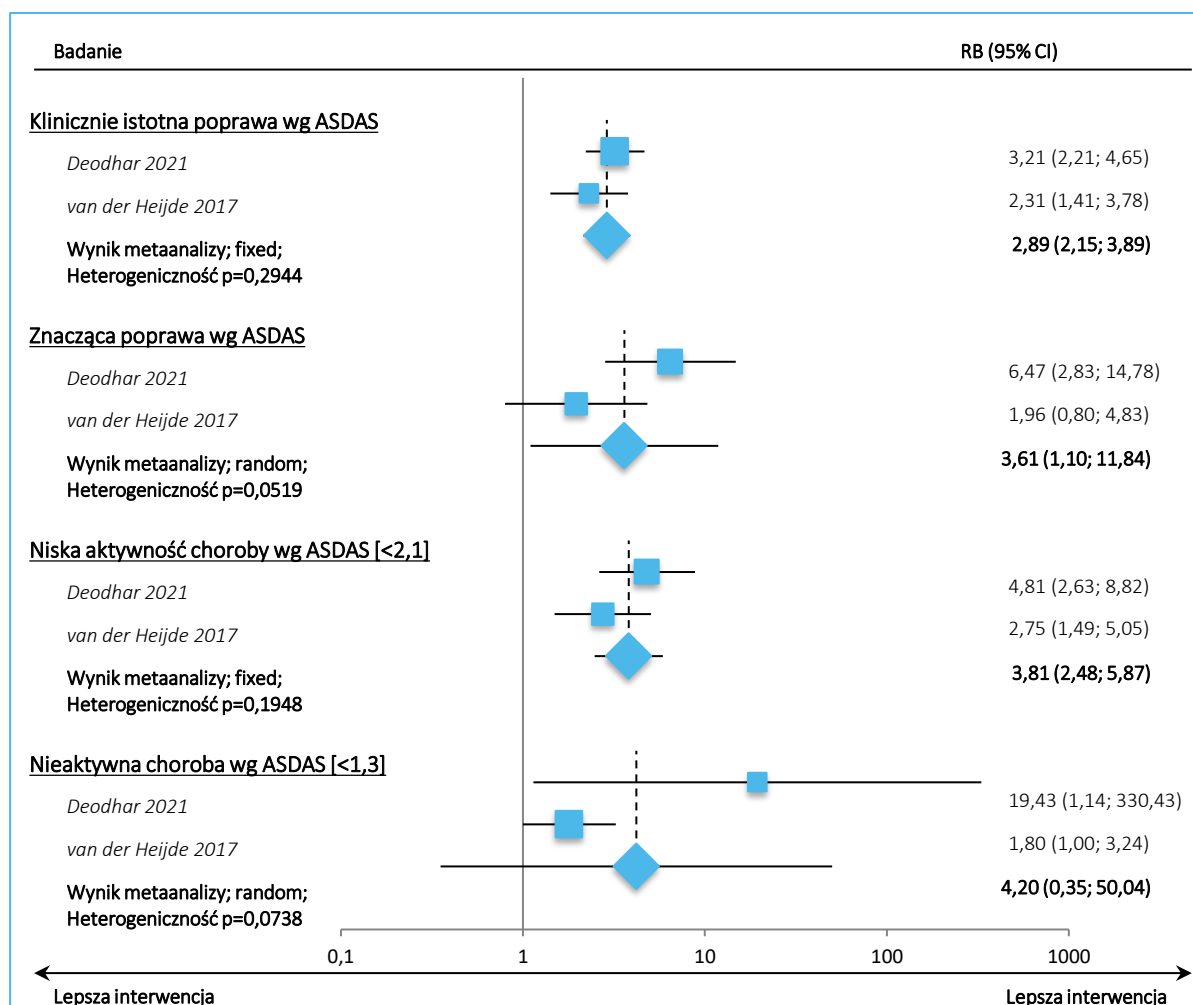
Znaczącą poprawę (*major improvement*) wg ASDAS uzyskało istotnie więcej pacjentów z grupy TOF 5 niż PBO, jednak wynik istotny statystycznie uzyskano tylko w badaniu *Deodhar 2021*. Przeprowadzona metaanaliza danych wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania dużej odpowiedzi ASDAS u chorych leczonych TOF 5 względem PBO: 28,0% vs 6,7%; RB = 3,61 (95% CI: 1,10; 11,84); NNT = 6 (95% CI: 3; 36); p = 0,0342.

W obydwu badaniach stosowanie TOF 5 wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby (*low disease activity*) wg ASDAS niż podawanie placebo, co zostało potwierdzone w przeprowadzonej metaanalizie, TOF 5 vs PBO: 43,2% vs 11,2%; RB = 3,81 (95% CI: 2,48; 5,87); NNT = 4 (95% CI: 3; 5); p < 0,0001.

Nieaktywną chorobę wg ASDAS uzyskało więcej chorych leczonych TOF 5 niż PBO, jednak wynik istotny statystycznie uzyskano tylko w badaniu *Deodhar 2021*: 6,8% vs 0,0%; RB = 19,43 (95% CI: 1,14; 330,43); NNT = 15 (95% CI: 9; 44); $p = 0,0402$. Przeprowadzona metaanaliza danych z obu badań nie uzyskała istotnego statystycznie wyniku.

Wyniki dotyczące odpowiedzi wg ASDAS szczegółowo zaprezentowano na poniższym wykresie.

Wykres 8. Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą ASDAS, znaczącą poprawą ASDAS, niską aktywnością choroby wg ASDAS, nieaktywną chorobą wg ASDAS – metaanaliza danych z badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.



5.4.4 Odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Narzędzie BASDAI to 6-elementowy kwestionariusz stosowany do oceny nasilenia 5 głównych objawów ZZSK ze zmianami radiograficznymi, którego wyniki zgłaszane są przez chorych. Pytania oceniają nasilenie: zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgniastych,

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

nasilenia sztywności porannej i czasu trwania sztywności porannej w skali od 0 (brak) do 10 (największe nasilenie). Ostateczny wynik BASDAI jest obliczany przez zsumowanie pierwszych czterech pytań i średniej z dwóch ostatnich pytań i podzielenie uzyskanego wyniku przez pięć. Wynik ten mieści się w zakresie od 0 (brak aktywności choroby) do 10 (bardzo aktywna choroba).

W badaniach klinicznych oceniana jest zmiana względem wartości początkowej w wyniku kwestionariusza BASDAI, gdzie zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę. Odpowiedź BASDAI 50 odzwierciedla poprawę wyniku o 50%, w stosunku do początkowej oceny w danym momencie leczenia. Najmniejsza klinicznie istotna zmiana (MCID) obejmuje zmianę wartości BASDAI o 2 jednostki (w skali od 0 do 10).

Powyższe punktu końcowe oceniany były w obydwu włączonych badaniach. Wszystkie dostępne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką, wyniki metaanaliz podkreślono.

Tabela 18. Wyniki oceny skuteczności – BASDAI, średnia zmiana i odpowiedź BASDAI 50; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* (16 tyg.) i *van der Heijde 2017* (12 tyg.).

Badanie	Okres	TOF 5	PBO	TOF 5 vs PBO	
		dane	dane	Ocena istotności (95% CI); p *	
Odpowiedź BASDAI 50 ²					
		n/N (%)	n/N (%)	RB	
				p<0,001 ^{PZ}	
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	57/133 (42,9%)	24/136 (17,7%)	RB=2,43 (1,61; 3,67) p < 0,0001	RD=0,25 (0,15; 0,36) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
				p≤0,05 ^{PZ}	
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	22*/52 (42,3%)	12*/51 (23,5%)	RB=1,80 (1,00; 3,24) p = 0,0504	RD=0,19 (0,01; 0,37) p = 0,0384
<u>Wynik metaanalizy; fixed;</u> <u>Heterogeniczność p=0,4114</u>		<u>79/185 (42,7%)*</u>	<u>36/187 (19,2%)*</u>	<u>RB=2,22 (1,58; 3,10);</u> <u>p<0,0001</u>	<u>RD= 0,23 (0,14; 0,33);</u> <u>NNT=5 (4; 7);</u> <u>p<0,0001</u>
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5: 51,1%	TOF 5→PBO: 40,4%		
Średnia zmiana BASDAI ²					
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)
					MD
					p<0,001 ^{PZ}
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-2,55 (2,04 [^])	131	-1,11 (1,95 [^])
					MD=-1,44 (-1,93;-0,95); p,0,0001
					p≤0,01 ^{PZ}
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	-2,9 (2,16 [^])	51	-1,9 (2,14 [^])
					MD=-1,00 (-1,83;-0,17); p=0,0183

Badanie	Okres	TOF 5 dane	PBO dane	TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,3699</u>			<u>MD=-1,33 (-1,75;-0,91); p<0,0001</u>	
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=113]:-3,3; TOF 5→PBO [N=113]:-2,8		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ SD obliczono z SE podanego w publikacji;

^{p2} dane z publikacji źródłowej badania;

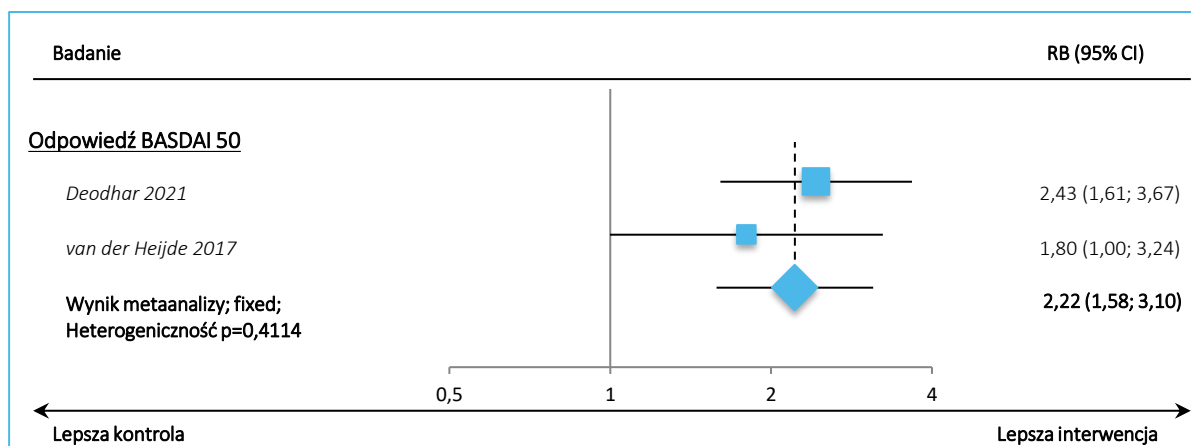
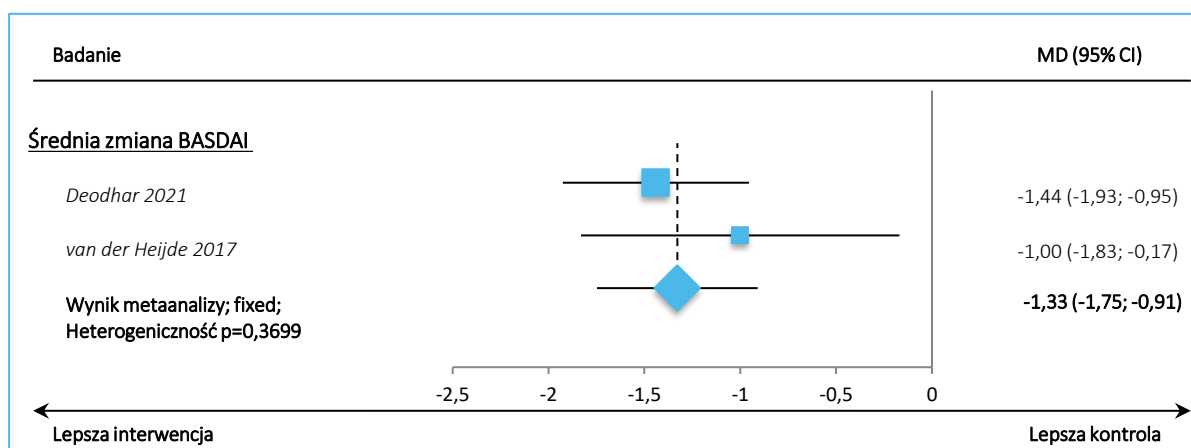
2 analiza bez uwzględnienia kontroli błędu I rodzaju w badaniu *Deodhar 2021*.

Odpowiedź BASDAI 50 stwierdzono u ponad 40% pacjentów z grup TOF 5 i około 20% (17,7% i 23,5%) chorych z grup PBO, odpowiednio w badaniach *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*. W obydwu przypadkach leczenie tofacytynibem 5 mg wiązało się z większym prawdopodobieństwem uzyskania takiej odpowiedzi niż leczenie PBO, ale tylko w *Deodhar 2021* uzyskano wynik istotny statystycznie, RB = 2,43 (95% CI: 1,61; 3,67); NNT = 4 (95% CI: 3; 7); p < 0,0001. Przeprowadzona metaanaliza danych z powyższych badań wykazała istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania przynajmniej 50% zmniejszenia wyniku BASDAI w trakcie leczenia TOF 5 względem PBO, RB = 2,22 (95% CI: 1,58; 3,10); NNT = 5 (95% CI: 4; 7); p < 0,0001.

W obydwu badaniach wykazano istotną statystycznie poprawę (zmniejszenie) wyniku BASDAI w wyniku leczenia tofacytynibem 5 mg – poprawa istotna klinicznie (średnia zmiana wyniku w grupach TOF 5 > 2 jednostki). Średnia różnica zmian między grupami w obydwu badaniach wskazywała na korzyść TOF 5 względem PBO, a wyniki były istotne statystycznie. Istotny statystycznie był również wynik metaanalizy badań, wskazujący na większą poprawę wyniku skali BASDAI, co świadczy o większej redukcji nasilenia objawów w wyniku leczenia TOF 5 w porównaniu do PBO, MD = -1,33 (95% CI: -1,75; -0,91); p < 0,0001.

W otwartej fazie badania *Deodhar 2021* zmiany wyniku BASDAI w grupie TOF 5 pozostały stabilne do 48 tygodnia, natomiast w grupie PBO→TOF 5 częstości odpowiedzi wzrosły pomiędzy 16 a 24 tygodniem, a następnie pozostawały stabilne do 48 tygodnia.

Wyniki dotyczące zmian wyniku BASDAI zaprezentowano na poniższych wykresach.

Wykres 9. Odpowiedź BASDAI 50 – metaanaliza danych z badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.Wykres 10. Średnia zmiana wyniku BASDAI – metaanaliza danych z badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

5.4.5 Ocena objawów zapalenia wg SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) na podstawie wyniku rezonansu magnetycznego

W badaniu *van der Heijde 2017* oceniano również zmiany wyniku skali SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*), służącej do oceny objawów zapalenia na podstawie wyniku rezonansu magnetycznego – ocena stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa (w tym z modyfikacją berlińską) oraz wyniki oceny zmian rozszerzenia klatki piersiowej (*Chest Expansion*). Minimalna istotna zmiana wg SPARCC (MIC) dla oceny stawów krzyżowo-biodrowych wynosi ≥ 2 , a dla oceny kręgosłupa ≥ 5 . Natomiast remisja MRI wg SPARCC to wynik oceny stawów krzyżowo-biodrowych < 2 i oceny kręgosłupa < 5 . Wszystkie dostępne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 19. Wyniki oceny skuteczności – średnia zmiana wyniku SPARCC (ocena stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa); TOF 5 vs PBO; badanie *van der Heijde 2017* (12 tyg.).

Badanie	Okres	TOF 5		PBO		TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
Średnia zmiana SPARCC, ocena stawów krzyżowo-biodrowych						
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	-3,2 (5,77 [^])	51	-0,8 (5,71 [^])	p≤0,05 ^{PZ} MD=-2,40 (-4,62; -0,18); p=0,0339
Średnia zmiana SPARCC, ocena kręgosłupa						
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	-5,5 (7,93 [^])	51	-0,1 (7,86 [^])	p≤0,001 ^{PZ} MD=-5,40 (-8,45; -2,35); p=0,0005
Średnia zmiana wyniku oceny kręgosłupa, modyfikacja Berlińska						
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	-2,2 (2,88 [^])	51	-0,4 (2,86 [^])	p≤0,001 ^{PZ} MD=-1,80 (-2,91; -0,69); p=0,0015
Średnia zmiana rozszerzenia klatki piersiowej (<i>Chest Expansion</i>)						
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	50	0,5 (1,41 [^])	46	0,3 (1,36 [^])	p=0,491 ^{PZ} MD= 0,20 (-0,35; 0,75); p=0,4794

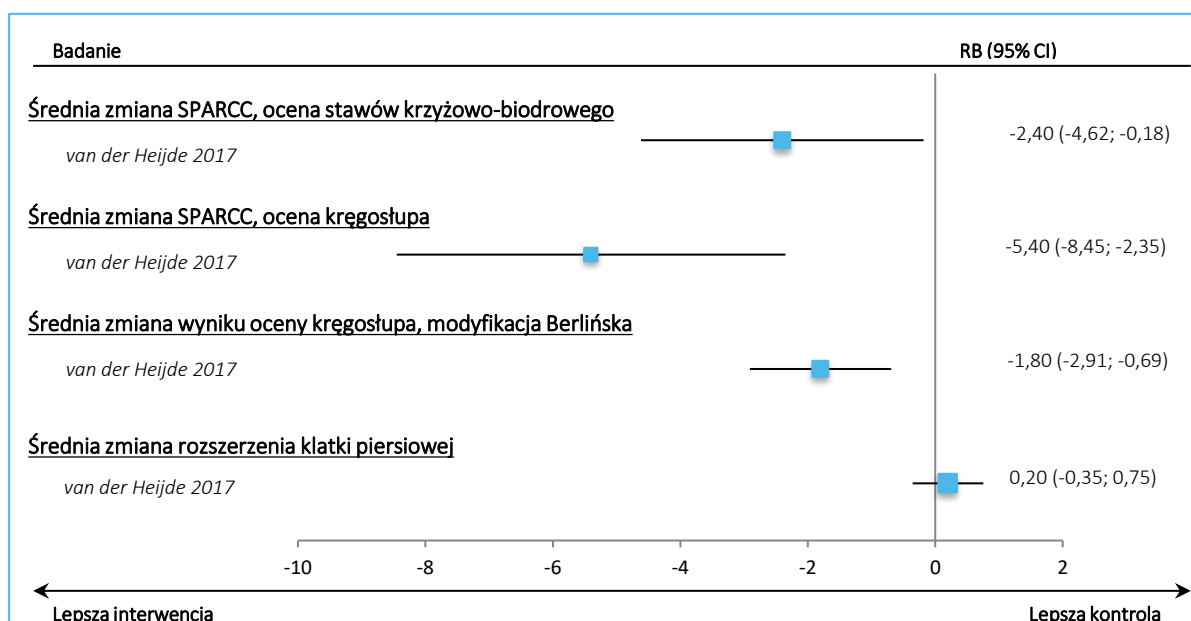
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^{PZ} dane z publikacji źródłowej badania.

W badaniu *van der Heijde 2017* wykazano istotne zmniejszenie wyniku skali **SPARCC**, wskazujące na zmniejszenie nasilenia objawów zapalenia na podstawie wyniku rezonansu magnetycznego. Średnia różnica między grupami wyniku SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych wykazała istotnie statystycznie większą poprawę w grupie TOF 5 względem PBO, MD = -2,40 (95% CI: -4,62; -0,18); p = 0,0339. Podobnie, istotnie większą poprawę zaobserwowano dla wyniku SPARCC oceniającego kręgosłup, MD = -5,40 (95% CI: -8,45; -2,35); p = 0,0005, również z modyfikacją berlińską, MD = -1,80 (95% CI: -2,91; -0,69); p = 0,0015.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie zmian rozszerzenia klatki piersiowej w badaniu *van der Heijde 2017*.

Wykres 11. Średnia zmiana wyniku SPARCC (ocena stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa), średnia zmiana rozszerzenia klatki piersiowej – wyniki badania *van der Heijde 2017*.



Dodatkowo w publikacji *Maksymowych 2018* do badania *van der Heijde 2017* przedstawiono wyniki analizy *post-hoc* oceniające wystąpienie odpowiedzi na leczenie u chorych z oceną objawów zapalenia za pomocą skali SPARCC w rezonansie magnetycznym. W badaniu podano informacje o częstości występowania minimalnej istotnej zmiany wyniku SPARCC, dla oceny stawów krzyżowo-biodrowych [zmiana wyniku o ≥ 2] a także oceny kręgosłupa [zmiana wyniku o ≥ 5], a także o częstości występowania remisji wg SPARCC [wynik oceny stawów krzyżowo-biodrowych < 2 i oceny kręgosłupa < 5]. Ponadto przedstawiono analizę częstości występowania poszczególnych rodzajów odpowiedzi wg ASAS i ASDAS w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie uzyskiwania lub nie minimalnej istotnej zmiany wyniku SPARCC. Wszelkie dostępne dane przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 20. Wyniki oceny skuteczności – odpowiedź wg SPARCC; TOF 5 vs PBO; badanie *van der Heijde 2017* (publikacja *Maksymowych 2018*).

Badanie <i>van der Heijde 2017</i>	Okres	TOF 5		PBO		TOF 5 vs PBO RB (95% CI); p *	TOF 5 vs PBO RD (95% CI); p *
		N	n (%)	N	n (%)		
Minimalna istotna zmiana wyniku SPARCC, ocena stawów krzyżowo-biodrowych [zmiana wyniku o ≥ 2]	12 tyg.	44	17* (39%)	34	4* (12%)	3,28 (1,22; 8,86) p = 0,0189	0,27 (0,09; 0,45) NNT = 4 (3; 12) p = 0,0034
Minimalna istotna zmiana wyniku SPARCC, ocena kręgosłupa [zmiana wyniku o ≥ 5]	12 tyg.	44	16* (36%)	34	4* (12%)	3,09 (1,14; 8,40) p = 0,0270	0,25 (0,07; 0,42) NNT = 5 (3; 15) p = 0,0070

Badanie <i>van der Heijde 2017</i>	Okres	TOF 5		PBO		TOF 5 vs PBO RB (95% CI); p *	TOF 5 vs PBO RD (95% CI); p *
		N	n (%)	N	n (%)		
Remisja wg SPARCC [wynik oceny stawów krzyżowo-biodrowych <2 i oceny kręgosłupa <5]	12 tyg.	44	8* (18%)	34	0* (0%)	13,22 (0,79; 221,33) p = 0,0725	0,18 (0,06; 0,30) p = 0,0032
Podgrupa chorych uzyskujących MIC dla wyniku oceny stawów krzyżowo-biodrowych							
ASAS20	12 tyg.	17	15* (88%)	4	3* (75%)	1,18 (0,65; 2,13) p = 0,5904	0,13 (-0,32; 0,58) p = 0,5653
ASAS40	12 tyg.	17	10* (59%)	4	1* (25%)	2,35 (0,41; 13,45) p = 0,3361	0,34 (-0,15; 0,82) p = 0,1713
Znacząca poprawa wg ASDAS	12 tyg.	17	6* (35%)	4	0* (0%)	3,61 (0,24; 53,75) p = 0,3514	0,35 (0,01; 0,70) p = 0,0444
Klinicznie istotna poprawa wg ASDAS	12 tyg.	17	12* (71%)	4	2* (50%)	1,41 (0,51; 3,94) p = 0,5104	0,21 (-0,33; 0,74) p = 0,4513
Nieaktywna choroba wg ASDAS	12 tyg.	17	2* (12%)	4	0* (0%)	1,39 (0,08; 24,50) p = 0,8225	0,12 (-0,19; 0,43) p = 0,4536
Umiarkowana aktywność choroby wg ASDAS	12 tyg.	17	6* (35%)	4	1* (25%)	1,41 (0,23; 8,67) p = 0,7097	0,10 (-0,38; 0,58) p = 0,6751
Podgrupa chorych nie uzyskujących MIC dla wyniku oceny stawów krzyżowo-biodrowych							
ASAS20	12 tyg.	25	21* (84%)	29	14* (48%)	1,74 (1,15; 2,63) p = 0,0087	0,36 (0,13; 0,59) NNT = 3 (2; 8) p = 0,0025
ASAS40	12 tyg.	25	12* (48%)	29	6* (21%)	2,32 (1,02; 5,27) p = 0,0446	0,27 (0,03; 0,52) NNT = 4 (2; 36) p = 0,0290
Znacząca poprawa wg ASDAS	12 tyg.	26	5* (19%)	28	3* (11%)	1,79 (0,48; 6,77) p = 0,3880	0,09 (-0,10; 0,28) p = 0,3795
Klinicznie istotna poprawa wg ASDAS	12 tyg.	26	17* (65%)	28	8* (29%)	2,29 (1,20; 4,38) p = 0,0124	0,37 (0,12; 0,62) NNT = 3 (2; 9) p = 0,0036
Nieaktywna choroba wg ASDAS	12 tyg.	26	5* (19%)	28	3* (11%)	1,79 (0,48; 6,77) p = 0,3880	0,09 (-0,10; 0,28) p = 0,3795
Umiarkowana aktywność choroby wg ASDAS	12 tyg.	26	10* (39%)	28	1* (4%)	10,77 (1,48; 78,40) p = 0,0189	0,35 (0,15; 0,55) NNT = 3 (2; 7) p = 0,0006
Podgrupa chorych uzyskujących MIC dla wyniku oceny kręgosłupa							
ASAS20	12 tyg.	14	12* (86%)	4	3* (75%)	1,14 (0,62; 2,09) p = 0,6652	0,11 (-0,36; 0,57) p = 0,6496
ASAS40	12 tyg.	14	8* (57%)	4	2* (50%)	1,14 (0,39; 3,36) p = 0,8085	0,07 (-0,48; 0,63) p = 0,8006
Znacząca poprawa wg ASDAS	12 tyg.	15	5* (33%)	4	2* (50%)	0,67 (0,20; 2,24) p = 0,5125	-0,17 (-0,71; 0,38) p = 0,5489
Klinicznie istotna poprawa wg ASDAS	12 tyg.	15	12* (80%)	4	2* (50%)	1,60 (0,58; 4,40) p = 0,3627	0,30 (-0,23; 0,83) p = 0,2674
Nieaktywna choroba wg ASDAS	12 tyg.	15	3* (20%)	4	1* (25%)	0,80 (0,11; 5,77) p = 0,8249	-0,05 (-0,52; 0,42) p = 0,8349

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Badanie <i>van der Heijde</i> 2017	Okres	TOF 5		PBO		TOF 5 vs PBO RB (95% CI); p *	TOF 5 vs PBO RD (95% CI); p *
		N	n (%)	N	n (%)		
Umiarkowana aktywność choroby wg ASDAS	12 tyg.	15	5* (33%)	4	0* (0%)	3,44 (0,23; 51,94) p = 0,3728	0,33 (-0,02; 0,68) p = 0,0628
Podgrupa chorych nie uzyskujących MIC dla wyniku oceny kręgosłupa							
ASAS20	12 tyg.	28	24* (86%)	29	14* (48%)	6,21 (1,53; 25,30) p = 0,0108	0,36 (0,15; 0,56) NNT = 3 (2; 7) p = 0,0006
ASAS40	12 tyg.	28	14* (50%)	29	5* (17%)	2,20 (1,14; 4,26) p = 0,0193	0,33 (0,09; 0,57) NNT = 4 (2; 12) p = 0,0076
Znacząca poprawa wg ASDAS	12 tyg.	28	6* (21%)	28	1* (4%)	5,00 (0,25; 99,67) p = 0,2918	0,07 (-0,04; 0,18) p = 0,2138
Klinicznie istotna poprawa wg ASDAS	12 tyg.	28	17* (61%)	28	8* (29%)	1,67 (0,44; 6,31) p = 0,4523	0,07 (-0,11; 0,25) p = 0,4426
Nieaktywna choroba wg ASDAS	12 tyg.	28	4* (14%)	28	2* (7%)	6,00 (0,77; 46,66) p = 0,0869	0,18 (0,01; 0,35) p = 0,0359
Umiarkowana aktywność choroby wg ASDAS	12 tyg.	28	11* (39%)	28	2* (7%)	10,00 (1,37; 72,99) p = 0,0232	0,32 (0,13; 0,51) NNT = 4 (2; 8) p = 0,0009
Podgrupa chorych uzyskujących nieaktywną chorobę wg ASDAS							
Uzyskanie remisji w stawach krzyżowo-biodrowych [wynik <2]	12 tyg.	15	3* (20%)	16	1* (6%)	3,20 (0,37; 27,49) p = 0,2892	0,14 (-0,10; 0,37) p = 0,2507
Brak remisji w stawach krzyżowo-biodrowych [wynik ≥2]	12 tyg.	28	4* (14%)	16	2* (13%)	1,14 (0,23; 5,56) p = 0,8686	0,02 (-0,19; 0,23) p = 0,8661
Uzyskanie remisji w kręgosłupie [wynik <3]	12 tyg.	11	3* (27%)	11	1* (9%)	3,00 (0,37; 24,58) p = 0,3059	0,18 (-0,13; 0,50) p = 0,2553
Brak remisji w kręgosłupie [wynik ≥3]	12 tyg.	32	4* (13%)	21	2* (10%)	1,31 (0,26; 6,54) p = 0,7399	0,03 (-0,14; 0,20) p = 0,7315

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

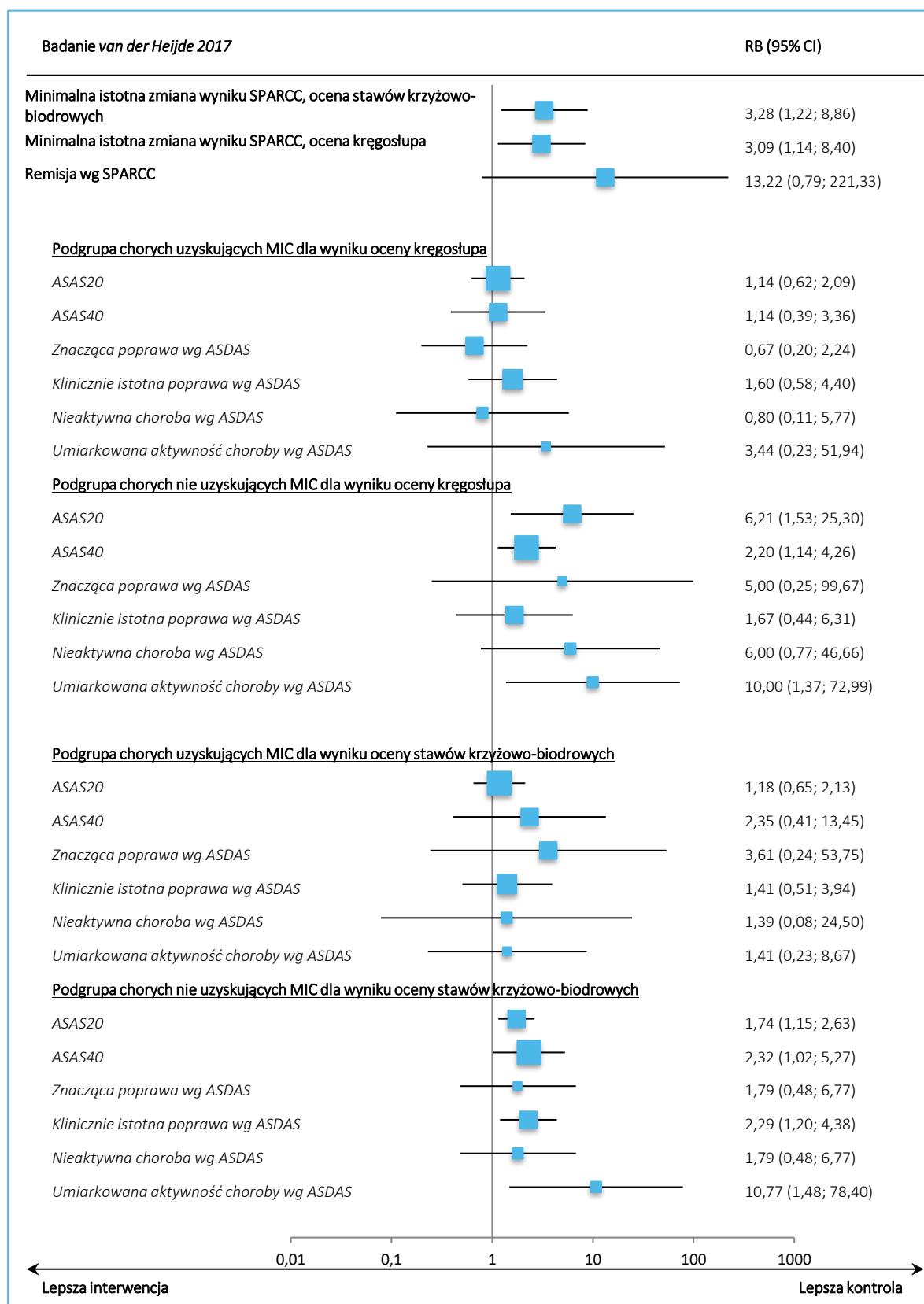
Minimalną istotną zmianę wyniku SPARCC dla oceny stawów krzyżowo-biodrowych [zmiana wyniku o ≥2 jednostki] uzyskało istotnie statystycznie więcej chorych z grupy TOF 5 niż PBO: 39% vs 12%; RB = 3,28 (95% CI: 1,22; 8,86); NNT = 4 (95% CI: 3; 12); p = 0,0189. **Również w przypadku oceny kręgosłupa MIC wyniku SPARCC** [zmiana wyniku o ≥5 jednostek] uzyskało znamienne statystycznie więcej chorych z grupy TOF 5 niż PBO: 36% vs 12%; RB = 3,09 (95% CI: 1,14; 8,40); NNT = 5 (95% CI: 3; 15); p = 0,0270. Z kolei dla **remisji wg SPARCC** [wynik oceny stawów krzyżowo-biodrowych <2 i oceny kręgosłupa <5] nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Analiza częstości występowania poszczególnych rodzajów odpowiedzi ASAS (20 i 40) oraz ASDAS (znacząca poprawa, klinicznie istotna poprawa, nieaktywna choroba, umiarkowana aktywność choroby) w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie uzyskiwania bądź nie minimalnej istotnej zmiany wyniku SPARCC dla oceny stawów krzyżowo-biodrowych oraz oceny kręgosłupa wykazała korzyść ze

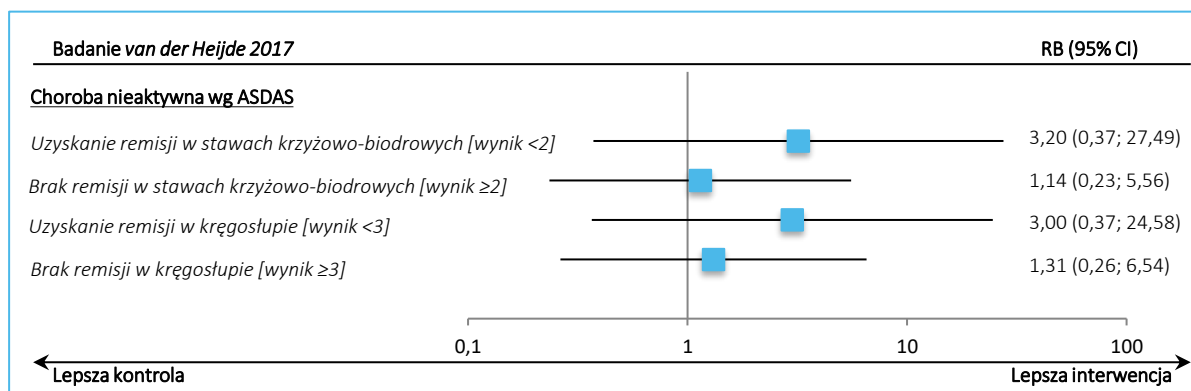
stosowania tofacytynibu 5 mg względem placebo. Odsetki pacjentów uzyskujących poszczególne rodzaje odpowiedzi były większe (w niektórych przypadkach istotnie statystycznie) u chorych leczonych TOF 5 niż PBO. Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Nie wykazano istotnego statystycznie związku pomiędzy pacjentami uzyskującymi remisję w stawach krzyżowo-biodrowych oraz w kręgosłupie wg SPARCC a uzyskaniem nieaktywnej choroby wg ASDAS. Wśród pacjentów leczonych TOF 5 większy odsetek, który uzyskał remisję w stawach krzyżowo-biodrowych oraz w kręgosłupie jednocześnie uzyskał nieaktywną chorobę wg ASDAS, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, jednak wyniki nie były istotne statystycznie. Może to wynikać z małej liczby chorych w grupach. Szczegółowe wyniki zaprezentowano na kolejnym wykresie.

Wykres 12. Poszczególne rodzaje odpowiedzi ASAS i ASDAS w podgrupach chorych uzyskujących lub nie MIC dla wyniku SPARCC, ocena stawów biodrowo-krzyżowych i ocena kręgosłupa – wyniki badania van der Heijde 2017 (publikacja Maksymowych 2018).



Wykres 13. Remisja lub jej brak wg SPARCC, ocena stawów biodrowo-krzyżowych i ocena kręgosłupa, u chorych uzyskujących nieaktywną chorobę wg ASDAS – wyniki badania *van der Heijde 2017* (publikacja *Maksymowych 2018*).



W publikacji *Maksymowych 2018* przedstawiono również wyniki analizy zmian wyników skal ASDAS, BASDAI, BASFI i całkowitego bólu pleców u chorych uzyskujących lub nie minimalną istotną zmianę (MIC) wyniku SPARCC w ocenie stawów krzyżowo-biodrowych i ocenie kręgosłupa. Wyniki zawiera poniższa tabela, istotne statystycznie wyniki pogrubiono.

Tabela 21. Wyniki oceny skuteczności – średnia zmiana wyniku ASDAS, BASDAI, BASFI i całkowitego bólu pleców u chorych z obecną lub nie minimalną istotną zmianą wyniku SPARCC w ocenie stawów krzyżowo-biodrowych i ocenie kręgosłupa; TOF 5 vs PBO; badanie *van der Heijde 2017* (publikacja *Maksymowych 2018*).

Badanie <i>van der Heijde 2017</i>	Okres	TOF 5		PBO		TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
Średnia zmiana wyniku ASDAS						
Zmiana ≥MIC w stawach SI	12 tyg.	17	-1,6 (0,8)	4	-1,0 (0,7)	MD= -0,60 (-1,38; 0,18) p = 0,1338
Zmiana <MIC w stawach SI	12 tyg.	26	-1,4 (0,8)	28	-0,7 (0,9)	MD= -0,70 (-1,15; -0,25) p = 0,0025
Zmiana ≥MIC w kręgosłupie	12 tyg.	15	-1,6 (0,8)	4	-1,3 (1,8)	MD= -0,30 (-2,11; 1,51) p = 0,7453
Zmiana <MIC w kręgosłupie	12 tyg.	28	-1,4 (0,9)	28	-0,6 (0,7)	MD= -0,80 (-1,22; -0,38) p = 0,0002
Średnia zmiana wyniku BASDAI						
Zmiana ≥MIC w stawach SI	12 tyg.	17	-3,3 (1,8)	4	-2,5 (1,7)	MD= -0,80 (-2,67; 1,07) p = 0,4025
Zmiana <MIC w stawach SI	12 tyg.	26	-2,8 (1,6)	29	-1,8 (2,1)	MD= -1,00 (-1,98; -0,02) p = 0,0457
Zmiana ≥MIC w kręgosłupie	12 tyg.	15	-3,2 (2,1)	4	-3,8 (3,0)	MD= 0,60 (-2,53; 3,73) p = 0,7068
Zmiana <MIC w kręgosłupie	12 tyg.	28	-2,9 (1,5)	29	-1,6 (1,8)	MD= -1,30 (-2,16; -0,44) p = 0,0030

Badanie <i>van der Heijde 2017</i>	Okres	TOF 5		PBO		TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
Średnia zmiana wyniku BASFI						
Zmiana ≥MIC w stawach SI	12 tyg.	17	-2,9 (1,8)	4	-0,8 (0,9)	MD= -2,10 (-3,33; -0,87) p = 0,0008
Zmiana <MIC w stawach SI	12 tyg.	26	-2,4 (1,9)	29	-1,4 (1,8)	MD= -1,00 (-1,98; -0,02) p = 0,0457
Zmiana ≥MIC w kręgosłupie	12 tyg.	15	-3,0 (2,2)	4	-3,0 (2,7)	MD= 0,00 (-2,87; 2,87) p = 1,0000
Zmiana <MIC w kręgosłupie	12 tyg.	28	-2,4 (1,6)	29	-1,1 (1,5)	MD= -1,30 (-2,11; -0,49) p = 0,0016
Średnia zmiana wyniku całkowitego bólu pleców						
Zmiana ≥MIC w stawach SI	12 tyg.	17	-3,8 (2,5)	4	-2,0 (1,8)	MD= -1,80 (-3,93; 0,33) p = 0,0972
Zmiana <MIC w stawach SI	12 tyg.	25	-3,1 (1,9)	29	-1,8 (2,4)	MD= -1,30 (-2,44; -0,16) p = 0,0252
Zmiana ≥MIC w kręgosłupie	12 tyg.	14	-3,6 (2,1)	4	-4,3 (3,1)	MD= 0,70 (-2,52; 3,92) p = 0,6699
Zmiana <MIC w kręgosłupie	12 tyg.	28	-3,3 (2,3)	29	-1,5 (2,0)	MD= -1,80 (-2,92; -0,68) p = 0,0016

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

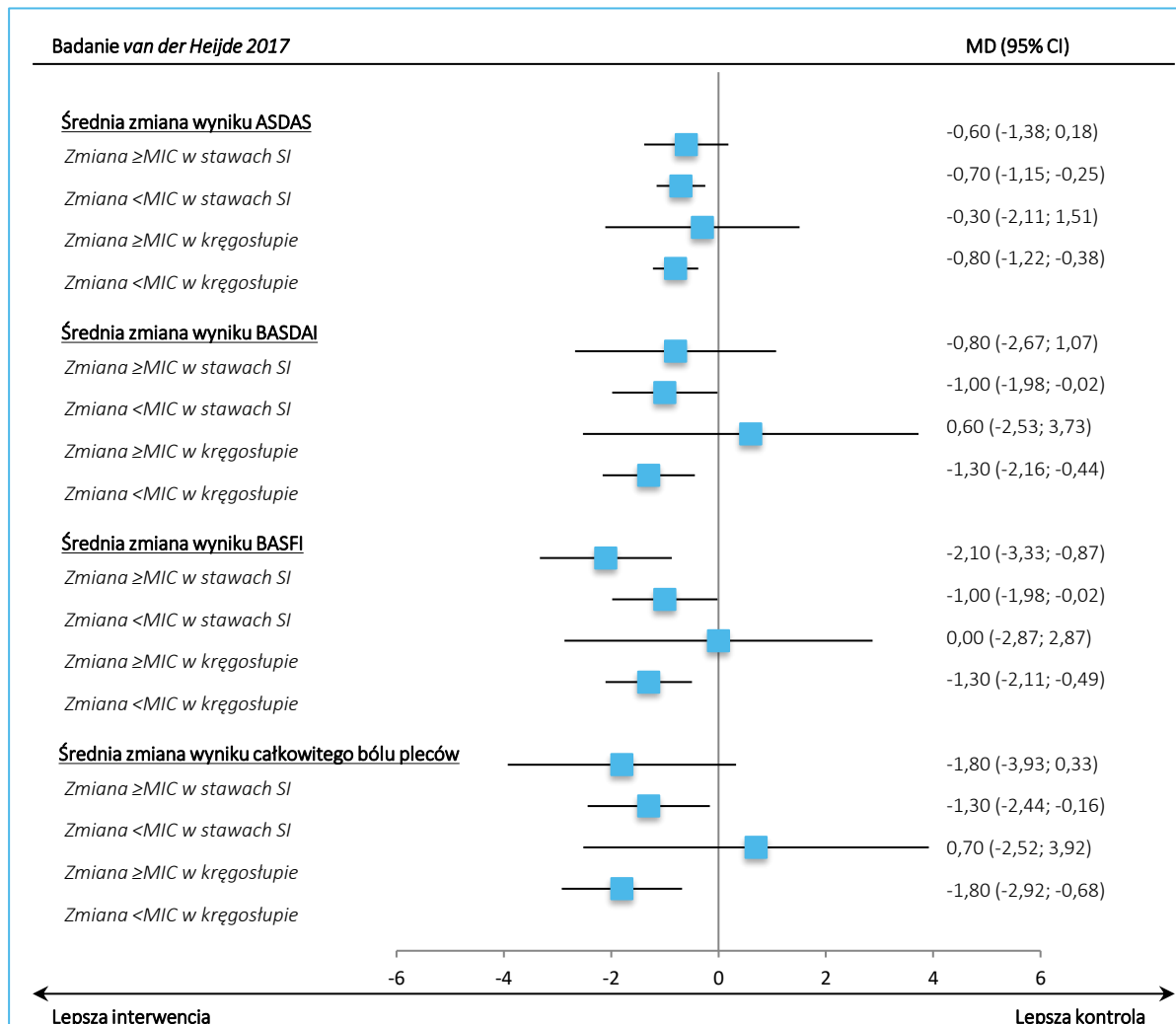
^{pZ} dane z publikacji źródłowej badania;

SI stawy krzyżowo-biodrowe;

MIC minimalna istotna zmiana.

Ogółem średnie zmiany [poprawa] w stosunku do wartości początkowych w ocenie ASDAS, BASDAI, BASFI i całkowitego bólu pleców były liczbowo większe u chorych uzyskujących minimalną istotną zmianę (MIC) wyniku SPARCC w ocenie stawów krzyżowo-biodrowych i ocenie kręgosłupa w porównaniu do tych pacjentów, u których nie uzyskano MIC. Średnie różnice zmian między chorymi leczonych TOF 5 a PBO były istotne statystycznie głównie w podgrupach chorych nie uzyskujących MIC w zmianie wyniku SPARCC, jednak mogło to wynikać z liczebności poszczególnych podgrup [liczebności podgrup chorych uzyskujących MIC w ocenie SPARCC były mniejsze, stąd wynik mógł nie osiągnąć progu istotności statystycznej].

Wykres 14. Średnia zmiana wyniku ASDAS, BASDAI, BASFI i całkowitego bólu pleców u chorych z obecną lub nie minimalną istotną zmianą wyniku SPARCC w ocenie stawów krzyżowo-biodrowych i ocenie kręgosłupa – wyniki badania *van der Heijde 2017* (publikacja *Maksymowych 2018*).



5.4.6 Pozostałe punkty końcowe

W badaniach *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017* oceniano również wpływ leczenia tofacytynibem na nasilenie objawów choroby za pomocą innych narzędzi, takich jak:

- **Wskaźnik ruchomości kręgosłupa BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*)** - odległość tragus-ściana, skłon do przodu (zmodyfikowany Schober), rotacja szyi, zgięcie boczne kręgosłupa, odległość międzykostkowa;
- **liczba obrzękniętych stawów SJC (*Swollen Joint Count*)** – obejmująca ocenę 44 stawów.

W skalach tych zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę stanu pacjenta.

Ponadto w badaniu *Deodhar 2021* oceniano zmiany wyniku punktacji **MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score)** służącej do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych w spondyloartropatii. Wszystkie dostępne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką, wyniki metaanaliz podkreślono.

Tabela 22. Wyniki oceny skuteczności – średnia zmiana wyniku BASMI, MASES, SJC(44), SPARCC (ocena stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa), średnia zmiana rozszerzenia klatki piersiowej; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* (16 tyg.) i *van der Heijde 2017* (12 tyg.).

Badanie	Okres	TOF 5		PBO		TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
Średnia zmiana BASMI ¹						
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-0,63 (0,68 [^])	131	-0,11 (0,69 [^])	p<0,0001 ^{pZ} MD=-0,52 (-0,69;-0,35); p<0,0001
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	-0,4 (0,72 [^])	51	-0,2 (0,71 [^])	MD = -0,20 (-0,48; 0,08); p=0,1558
<u>Wynik metaanalizy; random; Heterogeniczność p=0,0518</u>						MD=-0,38 (-0,69;-0,07); p=0,0168
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=100]:-0,69; TOF 5→PBO [N=103]:-0,54				
Średnia zmiana MASES ²						
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	70	-1,94 (2,43 [^])	76	-1,41 (2,35 [^])	MD=-0,53 (-1,31; 0,25); p=0,1811
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=60]:-2,9; TOF 5→PBO [N=59]:-2,6				
Średnia zmiana SJC(44) ²						
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	33	-3,35 (2,76 [^])	36	-2,79 (2,82 [^])	MD=-0,56 (-1,88; 0,76); p=0,4047
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	50	-0,8 (2,83 [^])	46	-1,0 (2,71 [^])	p=0,711 ^{pZ} MD= 0,20 (-0,91; 1,31); p=0,7236
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,3869</u>						MD=-0,12 (-0,96; 0,73); p=0,7904
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=23]:-3,3; TOF 5→PBO [N=27]:-3,8				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] SD obliczono z SE podanego w publikacji;

^{pZ} dane z publikacji źródłowej badania;

¹ analiza z uwzględnieniem kontroli błędów I rodzaju w badaniu *Deodhar 2021*;

² analiza bez uwzględnienia kontroli błędów I rodzaju w badaniu *Deodhar 2021*.

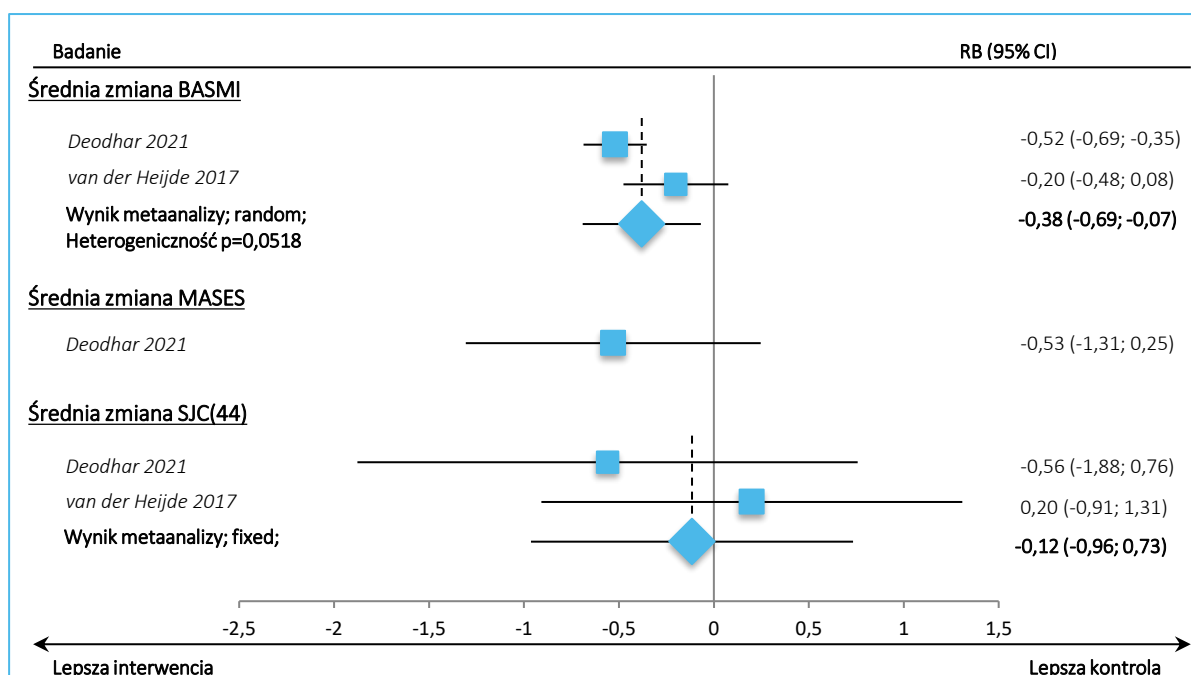
W obydwu badaniach odnotowano **zmniejszenie wyniku BASMI** wskazujące na poprawę ruchomości kręgosłupa pacjentów. U chorych otrzymujących TOF 5 poprawa była większa niż w grupie PBO, jednak wynik istotny statystycznie raportowano tylko w badaniu *Deodhar 2021*, MD = -0,52 (95% CI: -0,69;-0,35); p < 0,0001. Przeprowadzona metaanaliza danych z badań potwierdziła, że stosowanie TOF 5 zamiast PBO wiąże się z większą poprawą wyniku BASMI, MD = -0,38 (95% CI: -0,69; -0,07), a wynik jest istotny statystycznie, p = 0,0168.

Ocena zmian wyniku **MASES** przedstawiono tylko w badaniu *Deodhar 2021*, choć redukcja punktacji była wyższa w grupie TOF 5, wyniki nie osiągnęły progu znamienności statystycznej.

W żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w średniej zmianie **liczby obrzękniętych stawów, SJC(44)**. Również przeprowadzona metaanaliza danych z badań nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W otwartej fazie badania *Deodhar 2021* zmiany wyniku BASMI, MASES i liczby SJC(44) w grupie TOF 5 pozostały stabilne do 48 tygodnia, natomiast w grupie PBO→TOF 5 częstości odpowiedzi wzrosły pomiędzy 16 a 24 tygodniem, a następnie pozostawały stabilne do 48 tygodnia.

Wykres 15. Średnia zmiana wyniku BASMI, MASES, SJC(44) – metaanaliza danych z badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.



5.4.7 Jakość życia – punkty oceniane przez pacjentów (PROs)

5.4.7.1 Kwestionariusz SF-36 (*Short Form – 36 Health Survey Questionnaire*)

W obydwu badaniach przedstawiono wyniki punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (dla badania *Deodhar 2021* wyniki pochodzą z publikacji *Navarro-Compán 2022*). W badaniach oceniano jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL) za pomocą kwestionariusza **SF-36 (*Short Form – 36 Health Survey Questionnaire*)** (przedstawiono wyniki oceny dwóch domen – PCS i MCS, a także poszczególnych składowych domen tych domen), składającego się z 36 pytań. Pytania te służą do oceny 8 skal, takich jak:

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

funkcjonowanie fizyczne (PF), rola ograniczeń fizycznych (RF), ból fizyczny/ból ciała (BP), ogólne zdrowie (GH), witalność (VT), funkcjonowanie społeczne (SF), rola ograniczeń emocjonalnych (RE) i zdrowie psychiczne (MH). Pierwsze 4 wymienione elementy (PF, PRF, BP i GH) składają się na sumaryczną komponentę fizyczną (z ang. *physical component summary*, PCS), a 4 pozostałe (VT, SF, RE i MH) wchodzi w skład sumarycznej komponenty psychicznej (z ang. *mental component summary*, MCS). Wyższa punktacja końcowa oznacza lepszy stan zdrowia.

Wszystkie dostępne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką, wyniki metaanaliz podkreślono.

Tabela 23. Wyniki oceny skuteczności – PROs: SF-36, FACIT-F, EQ-5D, WPAI; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* (16 tyg.) i *van der Heijde 2017* (12 tyg.).

Badanie	Okres	TOF 5		PBO		TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
Średnia zmiana SF-36v2²						
• Domena PCS						
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	6,69 (6,70 [^])	130	3,14 (6,73 [^])	p<0,0001 ^{PZ} MD= 3,55 (1,91; 5,19); p<0,0001
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	6,5 (6,49 [^])	51	2,7 (6,43 [^])	p≤0,01 ^{PZ} MD= 3,80 (1,30; 6,30); p=0,0028
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,8695</u>						MD= 3,63 (2,26; 4,99); p<0,0001
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]: 8,81 (7,62 [^]); TOF 5→PBO [N=111]: 7,39 (7,48 [^])				
Funkcjonowanie fizyczne						
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	5,52 (7,61 [^])	130	0,67 (7,64 [^])	p<0,01 ^{PZ} MD= 2,23 (0,37; 4,09); p = 0,0186
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	5,3 (7,93 [^])	51	2,7 (7,86 [^])	MD= 2,60 (-0,45; 5,65); p=0,0947
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,8390</u>						MD= 2,33 (0,74; 3,92); p = 0,0040
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]: 7,80 (8,25 [^]); TOF 5→PBO [N=111]: 6,94 (8,11 [^])				
Ograniczenia ról ze względu na zdrowie fizyczne						
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	6,13 (8,40 [^])	130	3,13 (8,55 [^])	p<0,01 ^{PZ} MD= 3,00 (0,93; 5,07); p = 0,0044
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	5,8 (7,93 [^])	51	2,9 (7,86 [^])	MD= 2,90 (-0,15; 5,95); p=0,0623
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,9576</u>						MD= 2,97 (1,26; 4,68); p = 0,0007
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]: 8,66 (9,21 [^]); TOF 5→PBO [N=111]: 7,29 (9,06 [^])				

Badanie	Okres	TOF 5		PBO		TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
Ból ciała						
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	7,93 (8,06 [^])	130	3,47 (8,10 [^])	p<0,001 P ^z MD= 4,46 (2,49; 6,43); p < 0,0001
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	10,0 (9,65 [^])	51	3,6 (9,28 [^])	p≤0,001 P ^z MD= 6,40 (2,74; 10,06); p=0,0006
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,3598</u>						MD= 4,90 (3,16; 6,63); p < 0,0001
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]: 11,67 (9,74 [^]); TOF 5→PBO [N=111]: 9,55 (9,59 [^])				
Ogólne postrzeganie zdrowia						
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	5,00 (7,04 [^])	130	1,76 (7,07 [^])	p<0,001 P ^z MD= 3,24 (1,52; 4,96); p = 0,0002
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	2,2 (6,49 [^])	51	1,4 (7,14 [^])	MD= 0,80 (-1,84; 3,44); p=0,5520
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,1286</u>						MD= 2,51 (1,07; 3,95); p = 0,0006
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]: 6,31 (8,25 [^]); TOF 5→PBO [N=111]: 5,10 (8,11 [^])				
• Domena MCS						
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	3,45 (10,34 [^])	130	2,13 (10,49 [^])	MD= 1,32 (-1,22; 3,86); p = 0,3077
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	4,2 (9,37 [^])	51	2,4 (9,28 [^])	MD= 1,80 (-1,80; 5,40); p=0,3273
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,8309</u>						MD= 1,48 (-0,59; 3,55); p = 0,1621
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]: 7,07 (9,84 [^]); TOF 5→PBO [N=111]: 6,35 (9,69 [^])				
Witalność						
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	5,34 (9,77 [^])	130	3,56 (9,92 [^])	MD= 1,78 (-0,62; 4,18); p = 0,1457
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	6,3 (9,37 [^])	51	3,8 (9,28 [^])	MD= 2,50 (-1,10; 6,10); p=0,1737
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,7443</u>						MD= 2,00 (0,01; 4,00); p = 0,0494
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]: 9,83 (10,58 [^]); TOF 5→PBO [N=111]: 9,28 (10,43 [^])				
Funkcjonowanie społeczne						
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	5,45 (9,54 [^])	130	2,49 (9,58 [^])	p<0,01 P ^z MD= 2,96 (0,63; 5,29); p = 0,0127
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	6,9 (8,65 [^])	51	2,5 (8,57 [^])	p≤0,0101 P ^z MD= 4,40 (1,07; 7,73); p=0,0095
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,4869</u>						MD= 3,43 (1,53; 5,34); p = 0,0004
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]: 8,16 (9,74 [^]); TOF 5→PBO [N=111]: 6,77 (9,69 [^])				
Ograniczenia ról spowodowane problemami emocjonalnymi						
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	4,13 (11,58 [^])	130	2,05 (11,63 [^])	MD= 2,08 (-0,75; 4,91); p = 0,1493

Badanie	Okres	TOF 5		PBO		TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
van der Heijde 2017	12 tyg.	52	4,1 (10,10 [^])	51	1,6 (10,00 [^])	MD= 2,50 (-6,69; 11,69); p=0,5937
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,8639</u>						<u>MD= 2,23 (-0,06; 4,51); p = 0,0563</u>
Deodhar 2021 (open label)	48 tyg.	TOF 5 [N=112]: 7,17 (10,58 [^]); TOF 5→PBO [N=111]: 6,32 (10,43 [^])				
Zdrowie psychiczne						
Deodhar 2021	16 tyg.	129	3,57 (10,11 [^])	130	2,49 (10,15 [^])	MD= 1,08 (-1,39; 3,55); p = 0,3909
van der Heijde 2017	12 tyg.	52	4,1 (9,37 [^])	51	3,0 (9,28 [^])	MD= 1,10 (-2,50; 4,70); p=0,5494
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,9928</u>						<u>MD= 1,09 (-0,95; 3,12); p = 0,2955</u>
Deodhar 2021 (open label)	48 tyg.	TOF 5 [N=112]: 7,10 (10,16 [^]); TOF 5→PBO [N=111]: 6,45 (10,01 [^])				
Średnia zmiana całkowitego wyniku FACIT-F ²						
Deodhar 2021	16 tyg.	129	6,54 (8,97 [^])	131	3,12 (9,04 [^])	p<0,0001 ^{PZ} MD= 3,42 (1,23; 5,61); p=0,0022
van der Heijde 2017	12 tyg.	50	7,0 (7,78 [^])	46	3,1 (8,14 [^])	p≤0,05 ^{PZ} MD= 3,90 (0,71; 7,09); p=0,0166
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,8079</u>						<u>MD= 3,57 (1,77; 5,38); p=0,0001</u>
Deodhar 2021 (open label)	48 tyg.	TOF 5 [N=112]: 9,54 (9,52 [^]); TOF 5→PBO [N=111]: 7,35 (9,38 [^])				
Średnia zmiana ASQoL ²						
Deodhar 2021	16 tyg.	129	-4,03 (4,54 [^])	130	-2,01 (4,67 [^])	p<0,0001 ^{PZ} MD=-2,02 (-3,14;-0,90); p=0,0004
van der Heijde 2017	12 tyg.	52	-4,8 (4,33 [^])	51	-2,5 (4,28 [^])	p≤0,05 ^{PZ} MD=-2,30 (-3,96;-0,64); p=0,0067
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,7844</u>						<u>MD=-2,11 (-3,04;-1,18); p<0,0001</u>
Deodhar 2021 (open label)	48 tyg.	TOF 5 [N=112]:-5,97 (4,76 [^]); TOF 5→PBO [N=112]:-4,70 (4,76 [^])				
Średnia zmiana wyniku EQ-5D						
Mobilność						
Deodhar 2021	16 tyg.	129	-0,23 (0,45 [^])	130	-0,06 (0,46 [^])	p<0,01 ^{PZ} MD= -0,17 (-0,28;-0,06); p = 0,0027
van der Heijde 2017	12 tyg.	52	-0,3 (0,72 [^])	51	-0,1 (0,71 [^])	MD=-0,20 (-0,48; 0,08); p=0,1558
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,8434</u>						<u>MD=-0,17 (-0,28; -0,07); p = 0,0009</u>
Deodhar 2021 (open label)	48 tyg.	TOF 5 [N=112]:-0,32 (0,53 [^]); TOF 5→PBO [N=111]:-0,26 (0,53 [^])				
Samoopieka						
Deodhar 2021	16 tyg.	129	-0,21 (0,45 [^])	130	-0,20 (0,46 [^])	MD=-0,01 (-0,12; 0,10); p = 0,8597
van der Heijde 2017	12 tyg.	52	-0,1 (0,72 [^])	51	-0,2 (0,71 [^])	MD= 0,10 (-0,18; 0,38); p=0,4779

Badanie	Okres	TOF 5		PBO		TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *	
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)		
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,4688</u>						<u>MD= 0,01 (-0,10; 0,11); p = 0,9201</u>	
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]:-0,33 (0,53 [^]); TOF 5→PBO [N=111]:-0,33 (0,53 [^])					
Codzienne czynności							
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-0,18 (0,57 [^])	130	-0,09 (0,57 [^])	MD=-0,09 (-0,23; 0,05); p = 0,2031	
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	-0,3 (0,72 [^])	51	-0,2 (0,71 [^])	MD=-0,10 (-0,38; 0,18); p=0,4779	
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,9494</u>						<u>MD=-0,09 (-0,22; 0,03); p = 0,1454</u>	
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]:-0,32 (0,53 [^]); TOF 5→PBO [N=111]:-0,34 (0,53 [^])					
Ból/dyskomfort							
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-0,30 (0,45 [^])	130	-0,12 (0,46 [^])	p<0,001 P^z MD=-0,18 (-0,29;-0,07); p = 0,0015	
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	-0,3 (0,72 [^])	51	-0,2 (0,71 [^])	MD=-0,10 (-0,38; 0,18); p=0,4779	
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,5983</u>						<u>MD=-0,17 (-0,27;-0,07); p = 0,0013</u>	
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]:-0,37 (0,53 [^]); TOF 5→PBO [N=111]:-0,36 (0,53 [^])					
Lęk/depresja							
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-0,11 (0,57 [^])	130	-0,10 (0,57 [^])	MD=-0,01 (-0,15; 0,13); p = 0,8875	
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	-0,2 (0,72 [^])	51	-0,0 (0,71 [^])	MD=-0,20 (-0,48; 0,08); p=0,1558	
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,2281</u>						<u>MD=-0,05 (-0,17; 0,08); p = 0,4454</u>	
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]:-0,17 (0,53 [^]); TOF 5→PBO [N=111]:-0,21 (0,53 [^])					
EQ-VAS (0-100 mm)							
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	128	13,0 (20,82 [^])	130	2,89 (20,98 [^])	p<0,001 P^z MD= 10,11 (5,01; 15,21); p = 0,0001	
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]:-0,17 (0,53 [^]); TOF 5→PBO [N=111]:-0,21 (0,53 [^])					
Średnia zmiana WPAI							
Utracony czas pracy ze względu na stan zdrowia [%]							
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	74	-3,65 (22,88 [^])	81	0,88 (23,58 [^])	MD=-4,53 (-11,85; 2,79); p = 0,2250	
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	35	-5,2 (10,82 [^])	29	-1,4 (11,43 [^])	MD=-3,80 (-9,29; 1,69); p=0,1750	
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,8757</u>						<u>MD=-4,06 (-8,46; 0,33); p = 0,0698</u>	
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]:-8,10 (16,71 [^]); TOF 5→PBO [N=111]:-5,79 (17,15 [^])					
Upośledzenie podczas pracy ze względu na stan zdrowia [%]							
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	71	-19,83 (19,13 [^])	77	-6,94 (20,18 [^])	p<0,001 P^z MD= -12,89 (-19,22;-6,56); p = 0,0001	

Badanie	Okres	TOF 5		PBO		TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	36	-20,9 (24,52 [^])	29	-6,1 (27,14 [^])	p<0,01 ^{PZ} MD=-14,80 (-27,52;-2,08); p=0,0226
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,7922</u>						<u>MD=-13,27 (-18,94;-7,60); p < 0,0001</u>
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]:-25,35 (21,10 [^]); TOF 5→PBO [N=111]:-23,00 (22,26 [^])				
Ogólne upośledzenie pracy ze względu na stan zdrowia [%]						
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	71	-21,49 (21,15 [^])	76	-7,64 (22,32 [^])	p<0,001 ^{PZ} MD=-13,85 (-20,88;-6,82); p = 0,0001
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	35	-21,7 (25,96 [^])	29	-5,4 (27,85 [^])	p<0,01 ^{PZ} MD=-16,30 (-29,59;-3,01); p=0,0162
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,7495</u>						<u>MD=-14,39 (-20,60;-8,17); p < 0,0001</u>
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]:-27,63 (22,92 [^]); TOF 5→PBO [N=111]:-23,22 (24,09 [^])				
Upośledzenie aktywności zawodowej ze względu na stan zdrowia [%]						
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-19,03 (22,37 [^])	131	-5,63 (22,55 [^])	p<0,001 ^{PZ} MD=-13,40 (-18,86;-7,94); p < 0,0001
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	50	-19,5 (22,35 [^])	46	-11,2 (23,57 [^])	MD=-8,30 (-17,51; 0,91); p=0,0773
<u>Wynik metaanalizy; fixed; Heterogeniczność p=0,3504</u>						<u>MD=-12,07 (-16,77;-7,38); p < 0,0001</u>
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [N=112]:-27,63 (22,92 [^]); TOF 5→PBO [N=111]:-23,22 (24,09 [^])				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] SD obliczono z SE podanego w publikacji;

^{PZ} dane z publikacji źródłowej badania;

† wysokie CRP: ≥0,287 mg/dl; niskie CRP: <0,287 mg/dl;

‡ dodatni wynik MRI: wartość SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych ≥2 na początku badania;

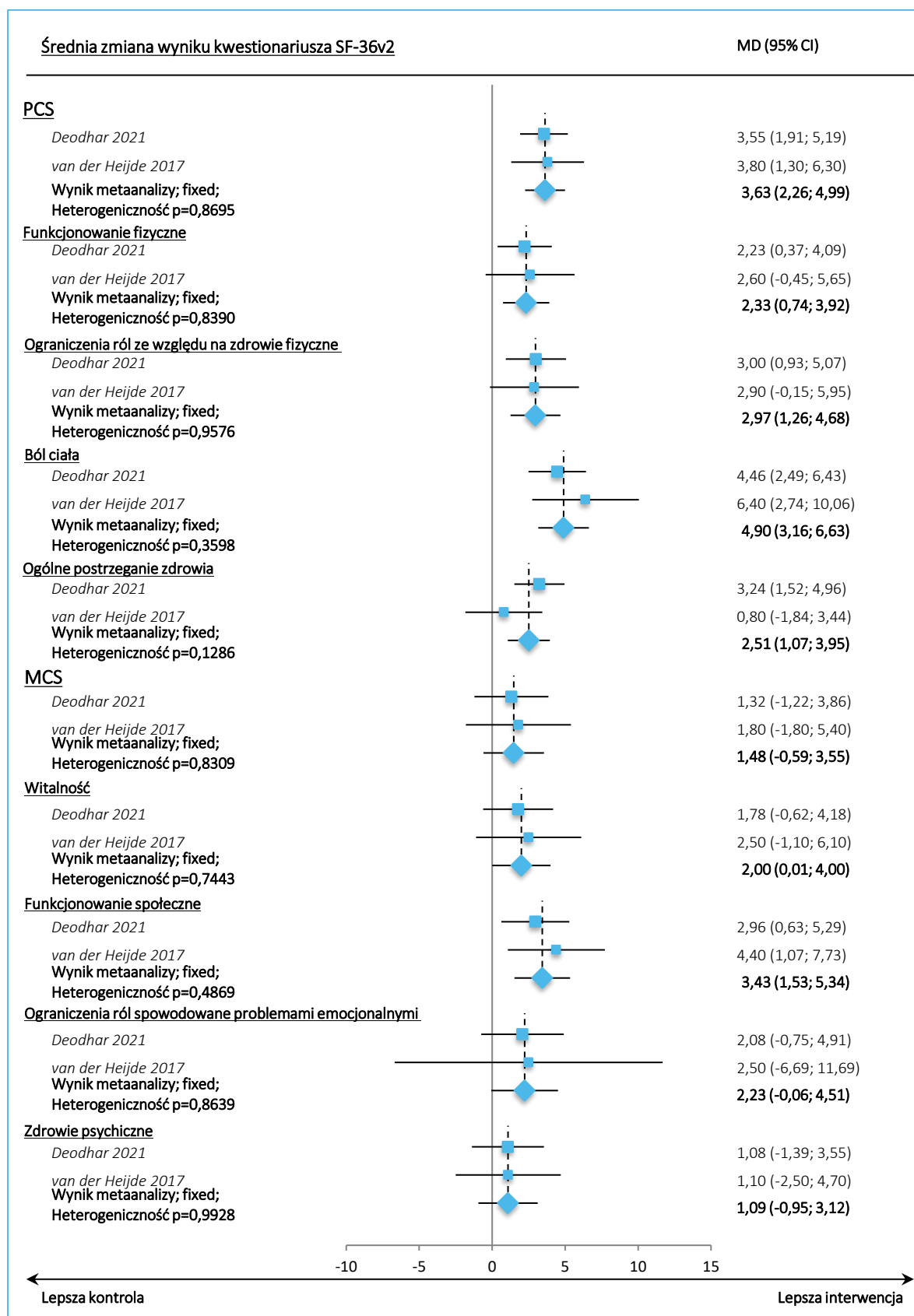
1 analiza z uwzględnieniem kontroli błędów I rodzaju w badaniu *Deodhar 2021*;

2 analiza bez uwzględnienia kontroli błędów I rodzaju w badaniu *Deodhar 2021*.

W badaniach *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017* wykazano istotną statystycznie poprawę wyniku kwestionariusza **SF-36** w obrębie domeny oceniającej komponentę fizyczną pacjentów (**PCS**). Uzyskane wyniki były istotne statystycznie dla pojedynczych badań oraz dla przeprowadzonej metaanalizy i wskazywały na większą poprawę jakości życia pacjentów leczonych TOF 5 w porównaniu do PBO, MD = 3,63 (95% CI: 2,26; 4,99); p < 0,0001. Spośród składowych komponenty PCS wyniki istotne statystycznie uzyskano dla **bólu ciała (ból fizyczny)** – wykazano istotne statystycznie zmniejszenie bólu w grupie TOF 5 vs PBO, MD= 4,90 (95% CI: 3,16; 6,63), p < 0,0001 [metaanaliza]. Natomiast w przypadku domeny oceniającej komponentę psychiczną (**MCS**) pacjentów oraz jej poszczególnych składowych, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami TOF 5 vs PBO, z wyjątkiem komponenty oceniającej **funkcjonowanie społeczne**, dla której wykazano istotnie większą poprawę wyniku w grupie TOF 5 względem PBO, MD = 3,43 (95% CI: 1,53; 5,34); p = 0,0004 [metaanaliza].

Xeljanz (tofacetynin)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

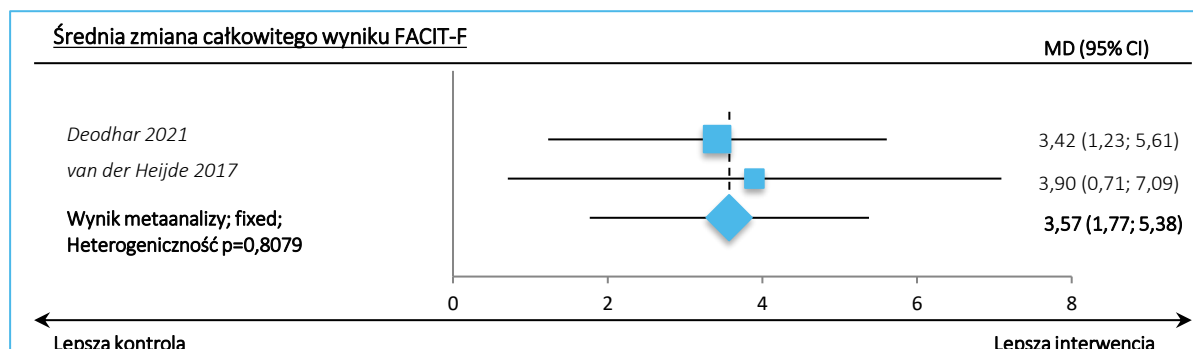
Wykres 16. Średnia zmiana wyniku SF-36 – metaanaliza danych z badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

5.4.7.2 Ocena zmęczenia FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale*)

W badaniach oceniano również wpływ występowania zmęczenia na funkcjonowanie za pomocą kwestionariusza **FACIT-F** (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale*). Na każde z pytań chory udziela odpowiedzi w ramach 4-punktowej skali, gdzie 0 oznacza „brak” a 4 oznacza „bardzo dużo”. Całkowity wynik w skali FACIT-F zawiera się w zakresie od 0 do 52 punktów. Wyższy wynik oznacza niższy stopień zmęczenia.

W obydwu badaniach raportowano zwiększenie wyniku skali **FACIT-F** wskazujące na zmniejszenie nasilenia zmęczenia i jego wpływu na funkcjonowanie pacjentów. W obydwu badaniach poprawa była istotnie statystycznie większa w grupie TOF 5 niż w PBO. Korzystany wpływ tofacytynibu na zmniejszenie negatywnego wpływu zmęczenia na funkcjonowanie pacjentów potwierdzono w wyniku metaanalizy: MD = 3,57 (95% CI: 1,77; 5,38); który również był istotny statystycznie, $p = 0,0001$.

Wykres 17. Średnia zmiana wyniku FACIT-F – metaanaliza danych z badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

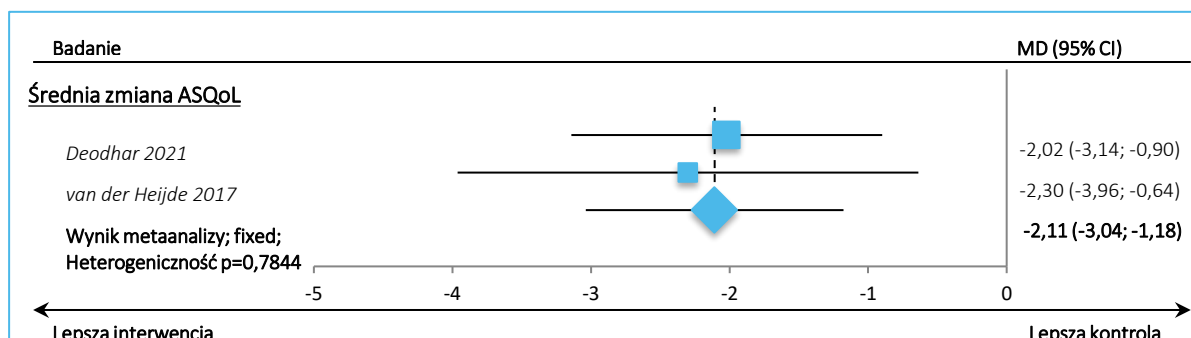


5.4.7.3 Kwestionariusz ASQoL (*The Ankylosing Spondylitis Quality of Life*)

Obydwa badania prezentowały również wynik oceny jakości życia pacjentów z ZZSK za pomocą kwestionariusza **ASQoL** (*The Ankylosing Spondylitis Quality of Life*), dedykowanego tej jednostce chorobowej, składającego się z 18 pytań, na które można odpowiedzieć „tak” – 1 punkt lub „nie” – 0 punktów. Wynik uzyskiwany przez chorego zawiera się w skali od 0 do 18, a wyższy wynik kwestionariusz ASQoL wskazuje na gorszą jakość życia.

W obydwu badaniach wykazano, że leczenie tofacytynibem 5 mg wpływa na istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia pacjentów z ZZSK, w porównaniu do placebo, o czym świadczą istotnie statystycznie wyniki obu badań, a potwierdza wynik metaanalizy średniej różnicy zmian wyniku **ASQoL** między grupami, MD = -2,11 (95% CI: -3,04; -1,18); $p < 0,0001$.

Wykres 18. Średnia zmiana wyniku ASQoL – metaanaliza danych z badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.



5.4.7.4 Kwestionariusz ED-5D oraz WPAI (*Work Productivity & Activity Impairment Questionnaire: Spondyloarthritis*)

W obydwu badaniach (dla badania *Deodhar 2021* wyniki pochodzą z publikacji *Navarro-Compán 2022*) przedstawiono wyniki zmian kwestionariusza **EQ-5D** służącego do oceny jakości życia zależnej od zdrowia oraz kwestionariusza **WPAI** (*Work Productivity & Activity Impairment Questionnaire: Spondyloarthritis*) oceniającego pogorszenie wydajności pracy i aktywności zawodowej.

Kwestionariusz **EQ-5D** służy do oceny jakości życia zależnej od zdrowia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS; ocena stanu zdrowia). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt. W przypadku całkowitego wyniku EQ-VAS (0-100 mm), minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) to zmiana o ≥ 10 mm; gdzie poprawą jest zwiększenie wyniku.

Kwestionariusz Pogorszenia Wydajności Pracy i Aktywności Zawodowej (**WPAI**) to 6-elementowy kwestionariusz specyficzny dla ZZSK, który daje cztery rodzaje wyników: absenteizm (nieobecność – czas nieobecności w szkole/pracy), prezenteizm (obniżona produktywność w pracy/szkole), utrata wydajności/produktywności pracy i upośledzenie/pogorszenie aktywności. Wyższy wynik oznacza większe pogorszenie wydajności pracy.

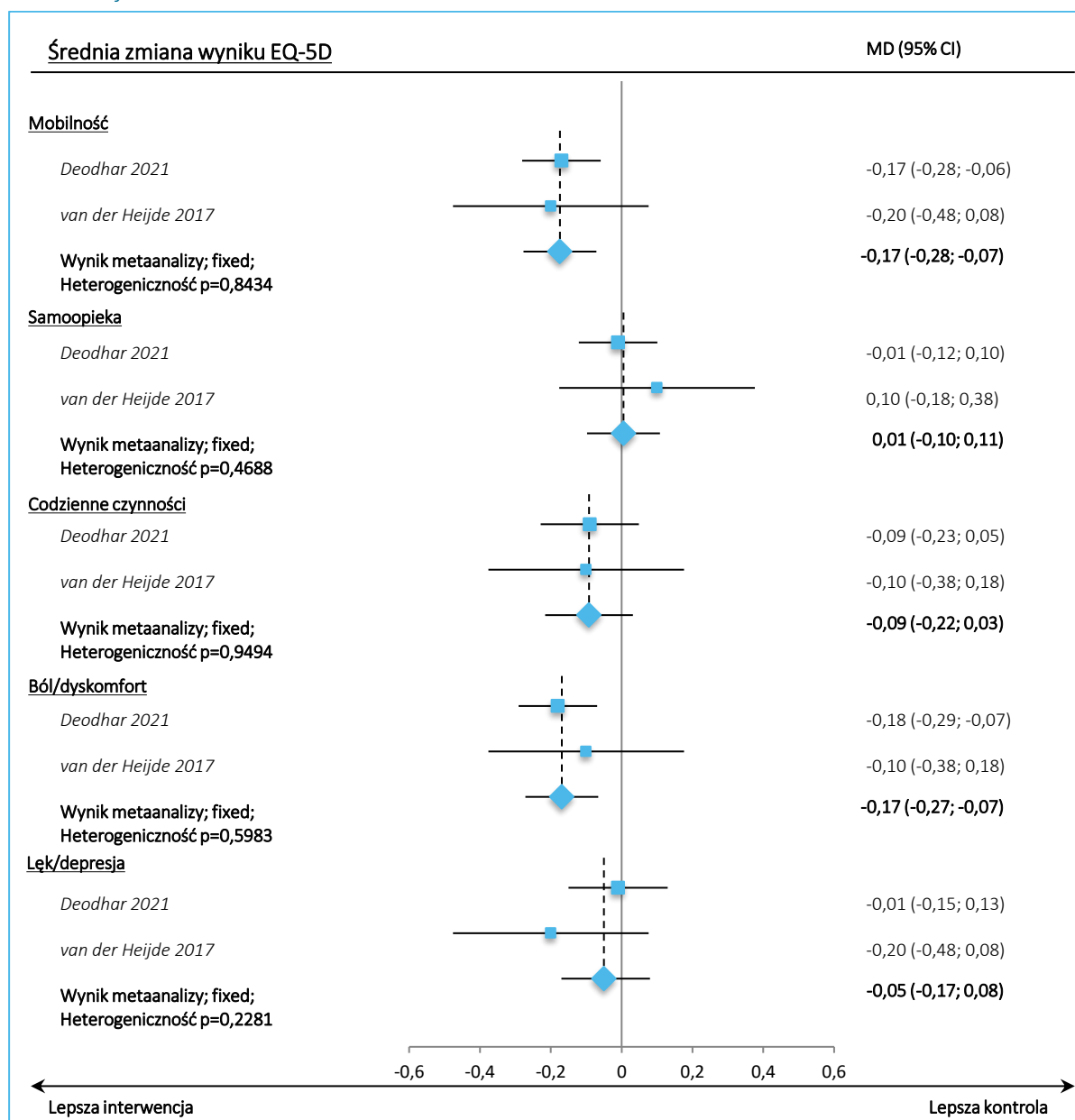
W ocenie jakości życia zależnej od zdrowia pacjenta przy wykorzystaniu skali **EQ-5D** w badaniu *van der Heijde 2017* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami TOF 5 vs PBO. Natomiast w badaniu *Deodhar 2021* wykazano istotną statystycznie poprawę wyniku w grupie TOF 5 względem PBO dla oceny mobilności i bólu/dyskomfortu. Również w przypadku przeprowadzonych metaanaliz danych

z badań wykazano, że lecząc pacjentów tofacytynibem 5 mg zamiast placebo można uzyskać istotnie większą poprawę mobilności w ocenie EQ-5D: MD = -0,17 (95% CI: -0,28; -0,07), p = 0,0009. Leczenie tofacytynibem 5 mg w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie większą redukcją bólu i dyskomfortu w ocenie EQ-5D: MD = -0,17 (95% CI: -0,27; -0,07), p = 0,0013.

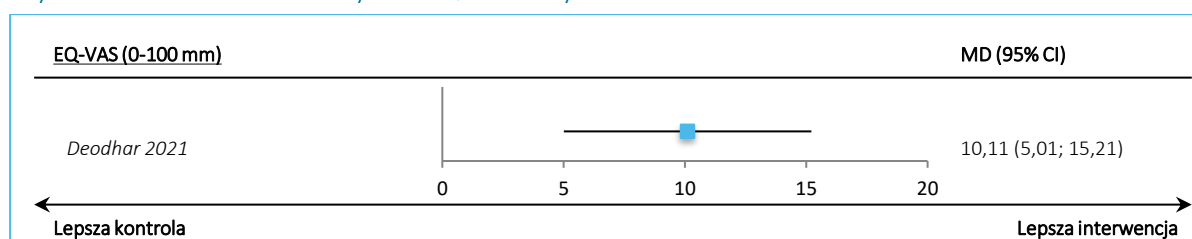
W badaniu *Deodhar 2021* wykazano istotnie większą poprawę wyniku EQ-VAS w grupie TOF 5 w porównaniu do PBO, świadcząca o istotnej statystycznie i istotnej klinicznie poprawie jakości życia: MD = 10,11 (95% CI: 5,01; 15,21); p = 0,0001.

W otwartej fazie badania *Deodhar 2021* w grupie chorych zmieniających w 16 tygodniu placebo na tofacytynib 5 mg wykazano poprawę wyniku ocenianych parametrów, porównywalną do zmiany obserwowanej w grupie leczonej tofacytynibem 5 mg przez cały okres badania.

Wykres 19. Średnia zmiana wyniku EQ-5D – metaanaliza danych z badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.



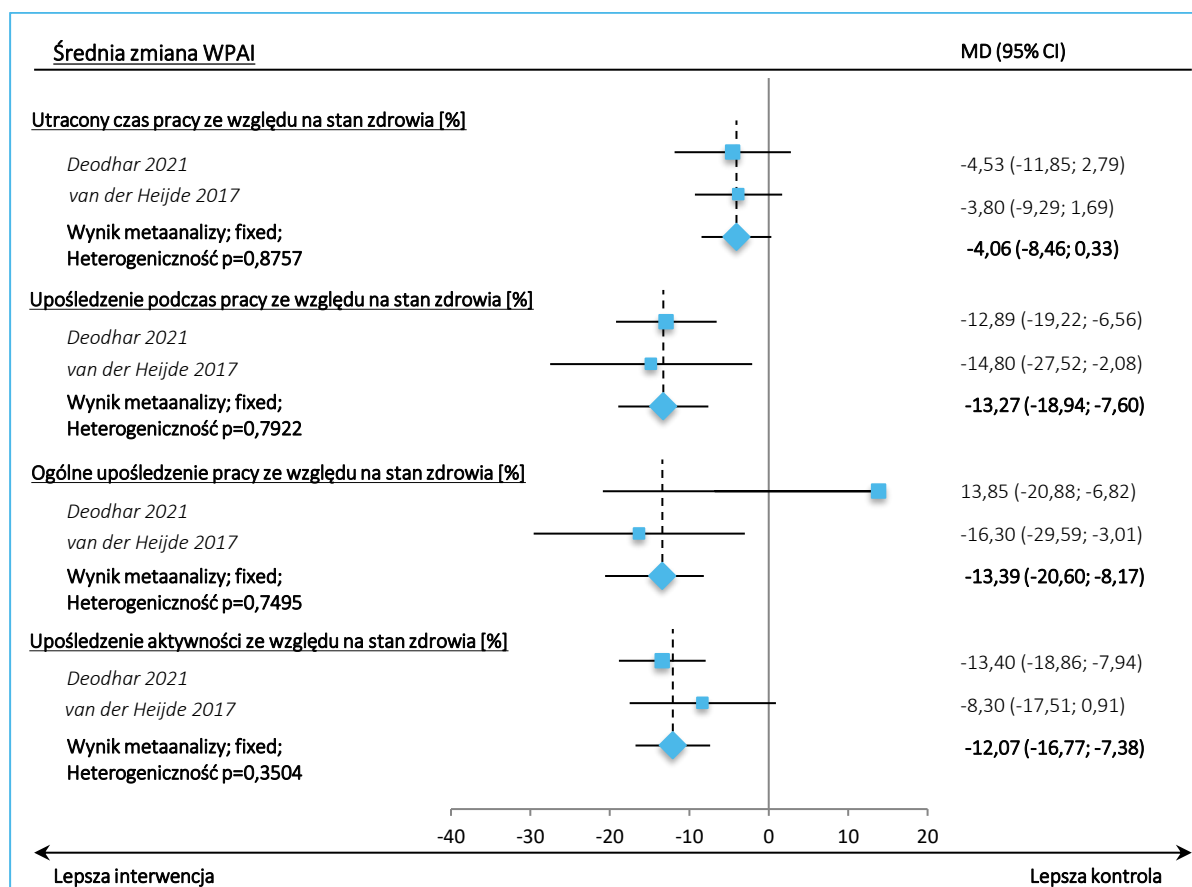
Wykres 20. Średnia zmiana wyniku EQ-VAS – wyniki badania *Deodhar 2021*.



W obydwu badaniach wykazano poprawę wyniku kwestionariusza **WPAI**, co oznacza zmniejszenie pogorszenia wydajności pracy i aktywności zawodowej pacjentów. W przeprowadzonych metaanalizach

danych z badań istotne statystycznie różnice między grupami TOF 5 vs PBO wykazano dla oceny upośledzenie podczas pracy ze względu na stan zdrowia, MD = -13,27 (95% CI: -18,94; -7,60); $p < 0,0001$, dla oceny ogólnego upośledzenia pracy ze względu na stan zdrowia, MD = -14,39 (95% CI: -20,60; -8,17); $p < 0,0001$, oraz dla oceny upośledzenia aktywności ze względu na stan zdrowia, MD = -12,07 (95% CI: -16,77; -7,38); $p < 0,0001$. Wyniki te wskazują, że leczenie tofacytynibem 5 mg zamiast placebo zmniejsza upośledzenie pracy wynikające ze stanu zdrowia pacjenta. Ocena czasu pracy utraconego ze względu na stan zdrowia, choć liczbowo wskazująca na korzyść TOF, nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami.

W otwartej fazie badania Deodhar 2021 w grupie chorych zmieniających w 16 tygodniu placebo na tofacytynib 5 mg wykazano poprawę wyniku ocenianych parametrów, porównywalną do zmiany obserwowanej w grupie leczonej tofacytynibem 5 mg przez cały okres badania.

Wykres 21. Średnia zmiana wyniku WPAI – metaanaliza danych z badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

5.4.7.5 Ocena bólu

W publikacji *Ogdie 2020* przedstawiono wyniki dodatkowej analizy bólu u chorych na choroby reumatyczne – w tym dla pacjentów z badania *van der Heijde 2017*. Wpływ leczenia tofacytynibem na ból oceniano za pomocą różnych skal, tj. SF-36v2 pytanie 7, i domena oceniająca ból ciała/ból fizyczny, ASQoL pytania 9 i 14, EQ-5D komponenta oceniająca wymiar bólu/dyskomfortu i BASDAI pytania 2 i 3. Natomiast w publikacji *Navarro-Compán 2022* przedstawiono wyniki dodatkowej analizy bólu u chorych z badania *Deodhar 2021* za pomocą kwestionariusza BASDAI: ocena całkowitego bólu pleców, nocnego bólu kręgosłupa oraz całkowitego bólu kręgosłupa. MCID dla oceny całkowitego bólu kręgosłupa wg BASDAI: zmiana o ≥ 1 jednostkę; poprawa – zmniejszenie, a MCID dla oceny całkowitego bólu pleców i nocnego bólu kręgosłupa: zmiana o ≥ 1 jednostkę; poprawa – zmniejszenie.

Wszelkie dostępne wyniki zebrano w poniższej tabeli, istotne statycznie wyniki pogrubiono.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Tabela 24. Wyniki oceny skuteczności – ocena bólu za pomocą SF-36v2, EQ-5D, BASDAI (Q2), skali numerycznej (NRS 0-10); TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* (16 tyg.) i *van der Heijde 2017* (12 tyg.).

Badanie <i>van der Heijde 2017</i>	Okres	TOF 5		PBO		TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
SF-36v2 domena oceniająca ból ciała [większy wynik oznacza mniejszy ból] [<i>Ogdie 2020</i>]						
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	10,03 (8,94 [^])	51	3,57 (9,07 [^])	MD= 6,46 (2,98; 9,94) p = 0,0003
EQ-5D Ból/Dyskomfort [mniejszy wynik oznacza mniejszy ból] [<i>Ogdie 2020</i>]						
<i>van der Heijde 2017</i>	12 tyg.	52	-0,30 (0,50 [^])	51	-0,22 (0,50 [^])	MD= -0,08 (-0,27; 0,11) p = 0,4169
Średnia zmiana wyniku oceny całkowitego bólu pleców [mniejszy wynik oznacza mniejszy ból] [<i>Navarro-Compán 2022</i>]						
						p<0,001 [^]
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-2,57 (2,16 [^])	131	-0,96 (2,17 [^])	MD= -1,61 (-2,14; -1,08) p < 0,0001
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [113]:-3,57 (2,34 [^]); TOF 5→PBO [112]:-2,87 (2,33 [^])				
Średnia zmiana wyniku oceny nocnego bólu kręgosłupa [mniejszy wynik oznacza mniejszy ból] [<i>Navarro-Compán 2022</i>]						
						p<0,001 [^]
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-2,67 (2,27 [^])	131	-0,84 (2,29 [^])	MD= -1,83 (-2,38;-1,28) p < 0,0001
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [112]:-3,52 (2,43 [^]); TOF 5→PBO [112]:-3,01 (2,43 [^])				
Średnia zmiana wyniku oceny całkowitego bólu kręgosłupa wg BASDAI [mniejszy wynik oznacza mniejszy ból] [<i>Navarro-Compán 2022</i>]						
						p<0,001 [^]
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-2,85 (2,27 [^])	131	-1,34 (2,29 [^])	MD=-1,51 (-2,06;-0,96) p < 0,0001
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [113]:-3,79 (2,34 [^]); TOF 5→PBO [113]:-3,07 (2,34 [^])				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] SD obliczono z SE podanego w publikacji;

[^] dane z publikacji źródłowej badania.

W badaniu *van der Heijde 2017* leczenie tofacytynibem 5 mg wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą oceny bólu (zmniejszenie jego nasilenia) wg kwestionariusza SF-36v2 domena oceniająca ból ciała w porównaniu do placebo, MD= 6,46 (95% CI: 2,98; 9,94), p = 0,0003. Również ocena bólu lub dyskomfortu w skali EQ-5D wskazała na numerycznie większą poprawę w grupie TOF 5 niż PBO, jednak wynik nie był istotny statystycznie.

Odsetek chorych odpowiadających „tak” na pytanie 9 i 14 w ASQoL [Q9 „Mam nieznośny ból” i Q14 „Ból jest zawsze obecny”] w 12 tygodniu w grupie chorych leczonych TOF 5 zmniejszył się w stosunku do odsetka z początku badania, zmiana była większa niż u chorych otrzymujących placebo.

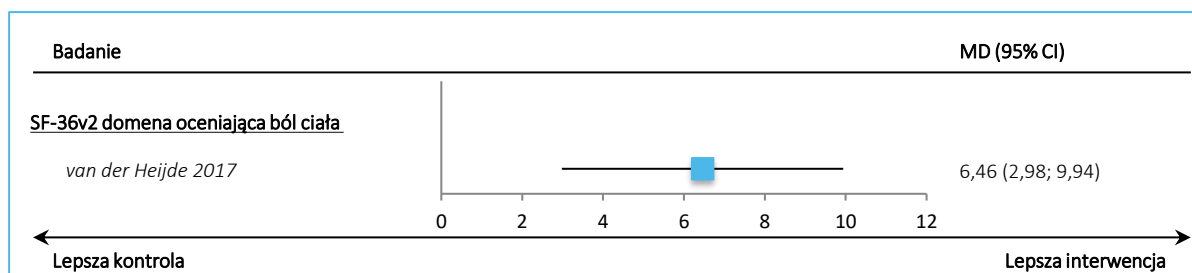
Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

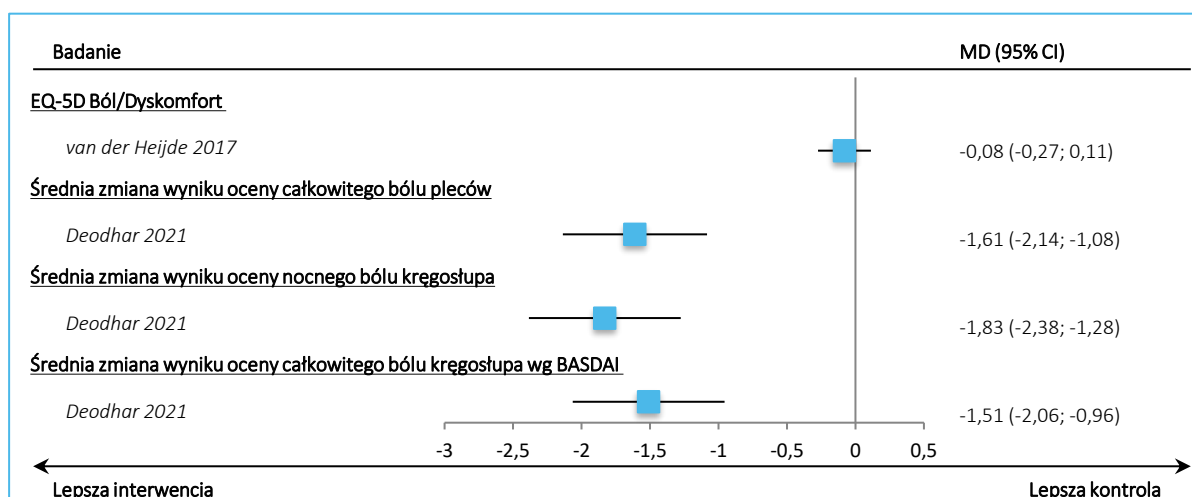
Z kolei w badaniu *Deodhar 2021* wykazano istotnie statystycznie większą poprawę u chorych leczonych TOF 5 w porównaniu do PBO w zakresie całkowitego bólu pleców, nocnego bólu kręgosłupa oraz całkowitego bólu kręgosłupa wg BASDAI (Q2). Średnie różnice zmian poszczególnych wyników w grupie TOF 5 uległy znamiennej większej redukcji niż w PBO, odpowiednio MD = -1,61 (95% CI: -2,14; -1,08), $p < 0,0001$; MD = -1,83 (95% CI: -2,38; -1,28), $p < 0,0001$; MD = -1,51 (95% CI: -2,06; -0,96), $p < 0,0001$. Zmiany te były istotne statystycznie i istotne klinicznie.

W otwartej fazie badania *Deodhar 2021* w grupie chorych zmieniających w 16 tygodniu placebo na tofacytynib 5 mg wykazano poprawę wyniku ocenianych parametrów, porównywalną do zmiany obserwowanej w grupie leczonej tofacytynibem 5 mg przez cały okres badania.

Wykres 22. Średnia zmiana wyniku SF-36v2, domeny oceniającej ból ciała – wyniki badania *van der Heijde 2017*.



Wykres 23. Średnia zmiana wyniku EQ-5D Ból/Dyskomfort, wyników składowych BASDAI oceniających całkowity ból pleców, nocny ból kręgosłupa, całkowity ból kręgosłupa – wyniki badań *van der Heijde 2017* i *Deodhar 2021*.



5.4.7.6 Ocena zmęczenia

W publikacji *Navarro-Compán 2022* przedstawiono wyniki dodatkowej analizy zmęczenia u chorych z badania *Deodhar 2021* za pomocą kwestionariusza BASDAI: ocena zmęczenia (pytanie nr 1). MCID dla

oceny zmęczenia wg BASDAI: zmiana o ≥ 1 jednostkę; poprawa – zmniejszenie. W badaniu oceniano również wpływ występowania zmęczenia na funkcjonowanie za pomocą kwestionariusza FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale*): oceniano domenę odczuwania zmęczenia (*Experience Domain Score* [0–20]) oraz domenę wpływu zmęczenia na codzienną aktywność fizyczną (*Impact Domain Score* [0–32]). Wyższy wynik oznacza niższy stopień zmęczenia. Wszelkie dostępne wyniki zebrano w poniższej tabeli, istotne statycznie wyniki pogrubiono.

Tabela 25. Wyniki oceny skuteczności – ocena zmęczenia za pomocą kwestionariusza FACIT-F i BASDAI (Q1); TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* (16 tyg.) i *van der Heijde 2017* (12 tyg.).

Badanie <i>van der Heijde 2017</i>	Okres	TOF 5		PBO		TOF 5 vs PBO Ocena istotności (95% CI); p *
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
Średnia zmiana wyniku domeny oceniającej odczuwanie zmęczenia [większy wynik oznacza mniejsze zmęczenie] [<i>Navarro-Compán 2022</i>]						
						p<0,001 ^{PZ}
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	2,85 (4,09 [^])	131	1,29 (4,12 [^])	MD= 1,56 (0,56; 2,56) p = 0,0022
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [112]: 4,22 (4,23 [^]); TOF 5→PBO [111]: 3,40 (4,21 [^])				
Średnia zmiana wyniku domeny oceniającej wpływ zmęczenia na aktywność fizyczną [większy wynik oznacza mniejszy wpływ zmęczenia] [<i>Navarro-Compán 2022</i>]						
						p<0,01 ^{PZ}
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	3,68 (5,57 [^])	131	1,81 (5,61 [^])	MD= 1,87 (0,51; 3,23) p = 0,0070
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [112]: 5,32 (4,23 [^]); TOF 5→PBO [111]: 3,95 (5,69 [^])				
Średnia zmiana wyniku oceny zmęczenia wg BASDAI (Q1; NRS 1-10) [mniejszy wynik oznacza mniejsze zmęczenie] [<i>Navarro-Compán 2022</i>]						
						p<0,001 ^{PZ}
<i>Deodhar 2021</i>	16 tyg.	129	-2,36 (2,27 [^])	131	-1,08 (2,29 [^])	MD= -1,28 (-1,83;-0,73) p < 0,0001
<i>Deodhar 2021 (open label)</i>	48 tyg.	TOF 5 [113]: -3,21 (2,34 [^]); TOF 5→PBO [113]: -2,57 (2,34 [^])				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] SD obliczono z SE podanego w publikacji;

^{PZ} dane z publikacji źródłowej badania.

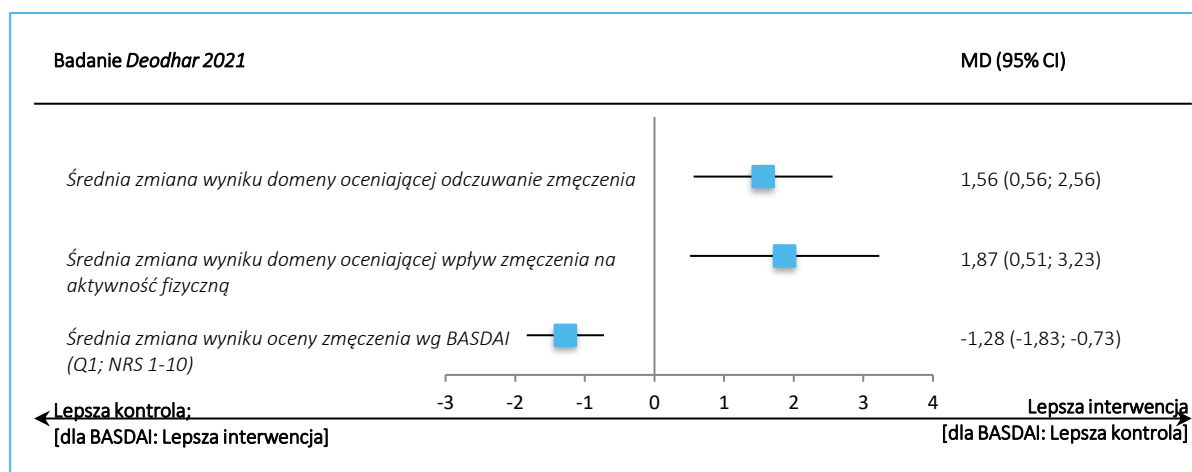
W badaniu *Deodhar 2021* leczenie tofacytynibem 5 mg wpływało na istotnie większą redukcję zmęczenia pacjentów niż podawanie placebo, zarówno wyniku domeny oceniającej odczuwanie zmęczenia (kwestionariusz FACIT-F): MD = 1,56 (95% CI: 0,56; 2,56), p = 0,0022, jak również wyniku domeny oceniającej wpływ zmęczenia na aktywność fizyczną (FACIT-F): MD = 1,87 (95% CI: 0,51; 3,23), p = 0,0070, a także na ocenę zmęczenia wg BASDAI (pytanie nr 1): MD= -1,28 (95% CI: -1,83; -0,73), p < 0,0001. Zmiany te były istotne statystycznie i istotne klinicznie.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

W otwartej fazie badania *Deodhar 2021* w grupie chorych zmieniających w 16 tygodniu placebo na tofacytynib 5 mg wykazano poprawę wyniku ocenianych parametrów, porównywalną do zmiany obserwowanej w grupie leczonej tofacytynibem 5 mg przez cały okres badania.

Wykres 24. Średnia zmiana wyniku oceny zmęczenia za pomocą FACIT-F i BASDAI (Q1) – wyniki badania *Deodhar 2021*.



5.4.7.7 Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy (MCID) lub wyniku w zakresie normy w ocenie jakości życia

Tabela 26. Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy (MCID) lub wyniku w zakresie normy w ocenie jakości życia; TOF 5 vs PBO; badanie *Deodhar 2021* (publikacja *Navarro-Compán 2022*).

Badanie	TOF 5 n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Uzyskanie \geqMCID poprawy				
Całkowity ból pleców (zmniejszenie o ≥ 1)	112/133 (84,2%)	82/136 (60,3%)	1,40 (1,20; 1,63) p < 0,0001	0,24 (0,14; 0,34) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001
Nocny ból kręgosłupa (zmniejszenie o ≥ 1)	109/133 (82,0%)	83/136 (61,0%)	1,34 (1,15; 1,57) p = 0,0002	0,21 (0,10; 0,31) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001
Całkowity ból kręgosłupa wg BASDAI (zmniejszenie o ≥ 1)	109/133 (82,0%)	82/136 (60,3%)	1,36 (1,16; 1,59) p = 0,0001	0,22 (0,11; 0,32) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001
Całkowity wynik FACIT-F (wzrost o $\geq 4,0$)	84/133 (63,2%)	53/136 (39,0%)	1,62 (1,27; 2,08) p = 0,0001	0,24 (0,13; 0,36) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001
Zmęczenie wg BASDAI (Q1) (zmniejszenie o ≥ 1)	103/133 (77,4%)	73/136 (53,7%)	1,44 (1,20; 1,73) p < 0,0001	0,24 (0,13; 0,35) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001

Badanie	TOF 5 n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ASQoL (zmniejszenie o $\geq 1,8$)	95/133 (71,4%)	71/136 (52,2%)	1,37 (1,13; 1,66) p = 0,0015	0,19 (0,08; 0,31) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0009
SF-36v2, domena PCS (wzrost o $\geq 2,5$)	103/133 (77,4%)	77/136 (56,6%)	1,37 (1,15; 1,63) p = 0,0004	0,21 (0,10; 0,32) NNT = 5 (4; 11) p = 0,0002
Funkcjonowanie fizyczne [zakres: 0-100] (wzrost o $\geq 5,0$)	102/133 (76,7%)	85/136 (62,5%)	1,23 (1,05; 1,44) p = 0,0124	0,14 (0,03; 0,25) NNT = 8 (4; 30) p = 0,0104
Ograniczenia ról ze względu na zdrowie fizyczne [zakres: 0-100] (wzrost o $\geq 5,0$)	95/133 (71,4%)	74/136 (54,4%)	1,31 (1,09; 1,58) p = 0,0045	0,17 (0,06; 0,28) NNT = 6 (4; 18) p = 0,0033
Ból ciała [zakres: 0-100] (wzrost o $\geq 5,0$)	104/133 (78,2%)	66/136 (48,5%)	1,61 (1,33; 1,96) p < 0,0001	0,30 (0,19; 0,41) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Ogólne postrzeganie zdrowia [zakres: 0-100] (wzrost o $\geq 5,0$)	93/133 (69,9%)	66/136 (48,5%)	1,44 (1,17; 1,77) p = 0,0005	0,21 (0,10; 0,33) NNT = 5 (4; 11) p = 0,0003
SF-36v2, domena MCS (wzrost o $\geq 2,5$)	71/133 (53,4%)	55/136 (40,4%)	1,32 (1,02; 1,71) p = 0,0353	0,13 (0,01; 0,25) NNT = 8 (5; 90) p = 0,0320
Witalność [zakres: 0-100] (wzrost o $\geq 5,0$)	84/133 (63,2%)	68/136 (50,0%)	1,26 (1,02; 1,56) p = 0,0311	0,13 (0,01; 0,25) NNT = 8 (5; 71) p = 0,0280
Funkcjonowanie społeczne [zakres: 0-100] (wzrost o $\geq 5,0$)	79/133 (59,4%)	62/136 (45,6%)	1,30 (1,03; 1,64) p = 0,0249	0,14 (0,02; 0,26) NNT = 8 (4; 51) p = 0,0220
Ograniczenia ról spowodowane problemami emocjonalnymi [zakres: 0-100] (wzrost o $\geq 5,0$)	74/133 (55,6%)	55/136 (40,4%)	1,38 (1,07; 1,77) p = 0,0139	0,15 (0,03; 0,27) NNT = 7 (4; 30) p = 0,0116
Zdrowie psychiczne [zakres: 0-100] (wzrost o $\geq 5,0$)	82/133 (61,7%)	69/136 (50,7%)	1,22 (0,98; 1,50) p = 0,0729	0,11 (-0,01; 0,23) p = 0,0694
EQ-VAS (wzrost o ≥ 10 mm)	75/133 (56,4%)	45/136 (33,1%)	1,70 (1,29; 2,26) p = 0,0002	0,23 (0,12; 0,35) NNT = 5 (3; 9) p < 0,0001
Uzyskanie wyniku w zakresie normy				
Całkowity wynik FACIT-F ($\geq 43,5$)	27/133 (20,3%)	18/136 (13,2%)	1,53 (0,89; 2,65) p = 0,1249	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1196
SF-36v2, domena PCS (≥ 50)	20/133 (15,0%)	6/136 (4,4%)	3,41 (1,41; 8,22) p = 0,0063	0,11 (0,04; 0,18) NNT = 10 (6; 28) p = 0,0029
Funkcjonowanie fizyczne [zakres: 0-100] ($\geq 88,23$)	25/133 (18,8%)	10/136 (7,4%)	2,56 (1,28; 5,11) p = 0,0080	0,11 (0,03; 0,19) NNT = 9 (6; 29) p = 0,0048
Ograniczenia ról ze względu na zdrowie fizyczne [zakres: 0-100] ($\geq 87,96$)	17/133 (12,8%)	13/136 (9,6%)	1,34 (0,68; 2,64) p = 0,4033	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,4012

Badanie	TOF 5 n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból ciała [zakres: 0-100] ($\geq 76,81$)	17/133 (12,8%)	4/136 (2,9%)	4,35 (1,50; 12,58) p = 0,0067	0,10 (0,03; 0,16) NNT = 11 (7; 29) p = 0,0024
Ogólne postrzeganie zdrowia [zakres: 0-100] ($\geq 73,00$)	6/133 (4,5%)	6/136 (4,4%)	1,02 (0,34; 3,09) p = 0,9685	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9685
SF-36v2, domena MCS (≥ 50)	38/133 (28,6%)	43/136 (31,6%)	0,90 (0,63; 1,30) p = 0,5865	-0,03 (-0,14; 0,08) p = 0,5858
Witalność [zakres: 0-100] ($\geq 60,55$)	43/133 (32,3%)	38/136 (27,9%)	1,16 (0,80; 1,67) p = 0,4334	0,04 (-0,07; 0,15) p = 0,4323
Funkcjonowanie społeczne [zakres: 0-100] ($\geq 87,66$)	22/133 (16,5%)	20/136 (14,7%)	1,12 (0,64; 1,96) p = 0,6786	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6785
Ograniczenia ról spowodowane problemami emocjonalnymi [zakres: 0-100] ($\geq 91,04$)	33/133 (24,8%)	31/136 (22,8%)	1,09 (0,71; 1,67) p = 0,6977	0,02 (-0,08; 0,12) p = 0,6976
Zdrowie psychiczne [zakres: 0-100] ($\geq 76,70$)	33/133 (24,8%)	38/136 (27,9%)	0,89 (0,59; 1,33) p = 0,5610	-0,03 (-0,14; 0,07) p = 0,5601

Uzyskanie minimalnej istotnej klinicznie poprawy lub większej

Istotnie statystycznie więcej chorych z grupy TOF 5 w porównaniu do PBO uzyskało przynajmniej minimalną klinicznie istotną poprawę wyniku prawie wszystkich kwestionariuszy i skal i ich składowych oceniających jakość życia zależną od zdrowia (z wyjątkiem komponenty kwestionariusza SF-36v2 oceniającej zdrowie psychiczne, w której wynik był liczbowo większy w grupie TOF 5, ale nieistotny statystycznie).

Uzyskanie wyniku w zakresie normy

Liczbowo więcej chorych leczonych 16 tygodni tofacytynibem 5 mg względem placebo uzyskało prawidłowe wyniki dla wszystkich ocenianych kwestionariuszy i skal oceny jakości życia, jednak tylko niektóre z nich były istotne statystycznie. Znamienne więcej chorych z grupy TOF 5 uzyskało wynik w zakresie normy dla domeny oceniającej funkcjonowanie fizyczne (PCS) kwestionariusza SF-36v2: 15,0% vs 4,4%, RB = 3,41 (95% CI: 1,41; 8,22), NNT = 10 (95% CI: 6; 28), p = 0,0063, oraz dwóch spośród jej składowych: oceny funkcjonowania fizycznego: 18,8% vs 7,4%, RB = 2,56 (95% CI: 1,28; 5,11), NNT = 9 (95% CI: 6; 29), p = 0,0080; i w zakresie oceny bólu ciała: 12,8% vs 2,9%, RB = 4,35 (95% CI: 1,50; 12,58), NNT = 11 (95% CI: 7; 29), p = 0,0067.

5.5 Bezpieczeństwo

W obu analizowanych próbach ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku – w badaniu *Deodhar 2021* było to

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

odpowiednio 133 pacjentów w grupie TOF 5 i 136 pacjentów w grupie PBO, a w próbie *van der Heijde 2017* odpowiednio 52 i 51 chorych.

W badaniu *Deodhar 2021* przedstawiono ocenę do 16 tygodnia (podwójnie zaślepią faza badania) oraz do 48 tygodnia (otwarta [*open label*] faza badania), a w badaniu *van der Heijde 2017* do 12 tygodnia. W niniejszym rozdziale zaprezentowano dane dla grup otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg (TOF 5) w porównaniu do grup otrzymujących placebo (PBO). Dane z badania *van der Heijde 2017* dla grup otrzymujących: tofacytynib w dawce 2 mg (TOF 2) i w dawce 10 mg (TOF 10) nie zostały przedstawione, ponieważ są niezgodne z zalecaniami dawkowania we wskazaniu ZZSK w ChPL.

Metaanalizy danych z włączonych prób wykonano dla oceny z 16 tygodnia w badaniu *Deodhar 2021* oraz dla oceny z 12 tygodnia w próbie *van der Heijde 2017*. W przypadku, gdy autorzy podali, że w grupach TOF 5 i PBO nie odnotowano zdarzeń niepożądanych, odstępowano od liczenia wartości RR i RD, jak i przeprowadzania metaanalizy. Dane dotyczące wyników metaanaliz przedstawiono w tabelach podkreślonym drukiem.

5.5.1 AEs ogółem

W poniższej tabeli zostały przedstawione informacje na temat odsetka chorych ze zdarzeniami niepożądanymi ogółem oraz wyniki metaanalizy badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

Tabela 27. AEs ogółem; TOF 5 vs PBO, badania: *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	TOF 5, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
AEs ogółem w 16 tyg.	<i>Deodhar 2021</i>	73/133 (54,9%)	70/136 (51,5%)	1,07 (0,85; 1,33), p = 0,5746	0,03 (-0,09; 0,15), p = 0,5742
AEs ogółem w 12 tyg.	<i>van der Heijde 2017</i>	28/52 (53,8%)	22/51 (43,1%)	1,25 (0,83; 1,87), p = 0,2811	0,11 (-0,08; 0,30), p = 0,2741
<u>Metaanaliza, model fixed, p = 0,5031</u>		<u>101/185 (54,6%)</u>	<u>92/187 (49,2%)</u>	<u>1,11 (0,91; 1,35), p = 0,2949</u>	<u>0,05 (-0,05; 0,16), p = 0,2927</u>
AEs ogółem w 48 tyg.	<i>Deodhar 2021</i>	103/133 (77,4%)	93/136 [^] (68,4%)	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

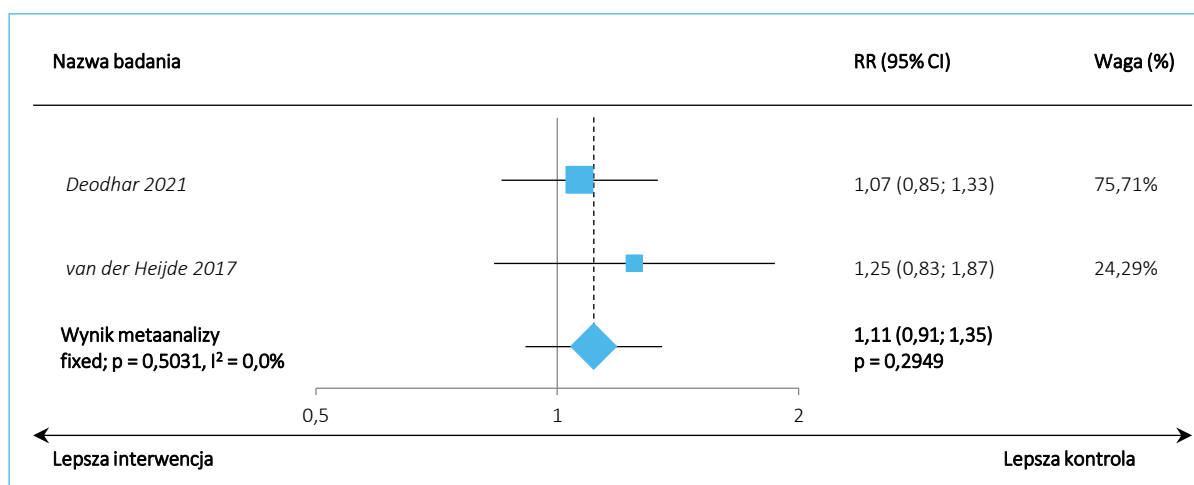
[^] w otwartej fazie badania pacjenci z grupy PBO otrzymali TOF 5.

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania AEs ogółem. Wnioskowanie to potwierdziła metaanaliza uwzględnionych prób, RR = 1,11 (95% CI: 0,91; 1,35), p = 0,2949. Wyniki metaanalizy (ryzyko względne i różnicę ryzyka) zaprezentowano graficznie na poniższych wykresach. W przypadku dłuższego okresu obserwacji w badaniu *Deodhar 2021* AEs ogółem występowały z częstością 77,4% w grupie TOF5 i 68,4% w grupie PBO/TOF 5.

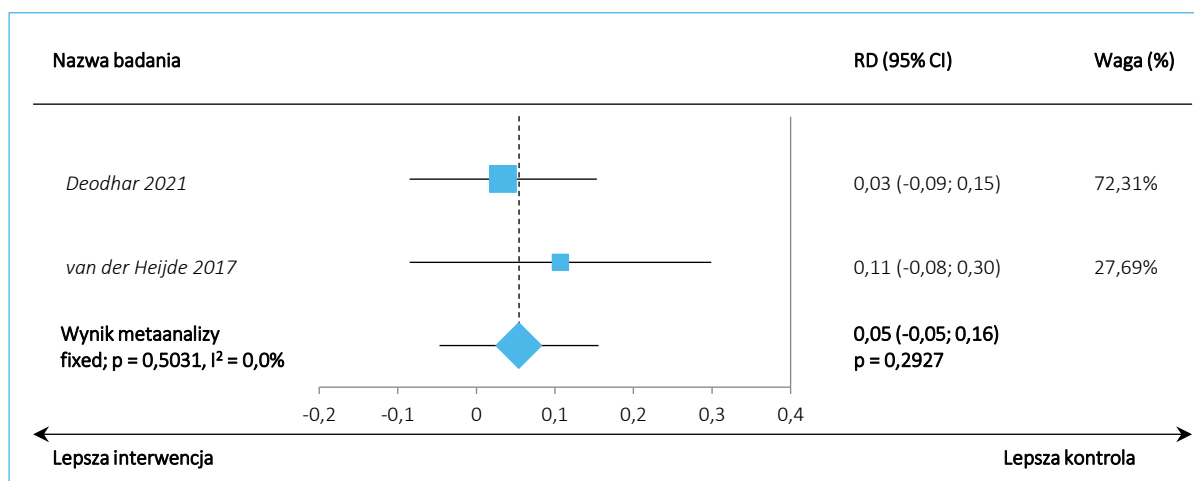
Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Wykres 25. Metaanaliza ryzyka względnego wystąpienia AEs ogółem; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.



Wykres 26. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs ogółem; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.



5.5.2 SAEs ogółem

Tabela poniżej zawiera dane dotyczące SAEs (ciężkie zdarzenia niepożądane) ogółem oraz wyniki metaanalizy prób *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*. Autorzy ocenili również częstość występowania SAEs uznanych za związane z leczeniem (TRSAEs, ang. *treatment-related serious adverse events*).

Tabela 28. SAEs ogółem; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	TOF 5, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI), p^*	RD (95% CI), p^*
SAEs ^A ogółem w 16 tyg.	<i>Deodhar 2021</i>	2/133 (1,5%)	1/136 (0,7%)	2,05 (0,19; 22,29), $p = 0,5571$	0,01 (-0,02; 0,03), $p = 0,5497$

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Zdarzenie niepożą- dane	Badanie	TOF 5, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
SAEs ogółem w 12 tyg.	<i>van der Heijde 2017</i>	1/52 (1,9%)	2/51 (3,9%)	0,49 (0,05; 5,24), p = 0,5555	-0,02 (-0,09; 0,05), p = 0,5471
<u>Metaanaliza, model fixed, p = 0,4054</u>		<u>3/185 (1,6%)</u>	<u>3/187 (1,6%)</u>	<u>1,00 (0,21; 4,86), p = 0,9986</u>	<u>0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,9986</u>
SAEs [^] ogółem w 48 tyg.	<i>Deodhar 2021</i>	7/133 (5,3%)	2/136 (1,5%) ^{^^}	–	–
TRSAEs w 12 tyg.	<i>van der Heijde 2017</i>	0/52 (0,0%)	1/51 (2,0%) ^{^^^}	0,33 (0,01; 7,85), p = 0,4906	-0,02 (-0,07; 0,03), p = 0,4634

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] SAEs zostały zdefiniowane jako wszelkie nieprzewidziane zdarzenia medyczne po podaniu jakiegokolwiek dawki, które zagrażają życiu i prowadzą do: hospitalizacji, przedłużenia aktualnej hospitalizacji, przewlekłej lub znacznej niepełnosprawności, wad wrodzonych lub zgonu lub zostały uznane za istotne zdarzenia medyczne;

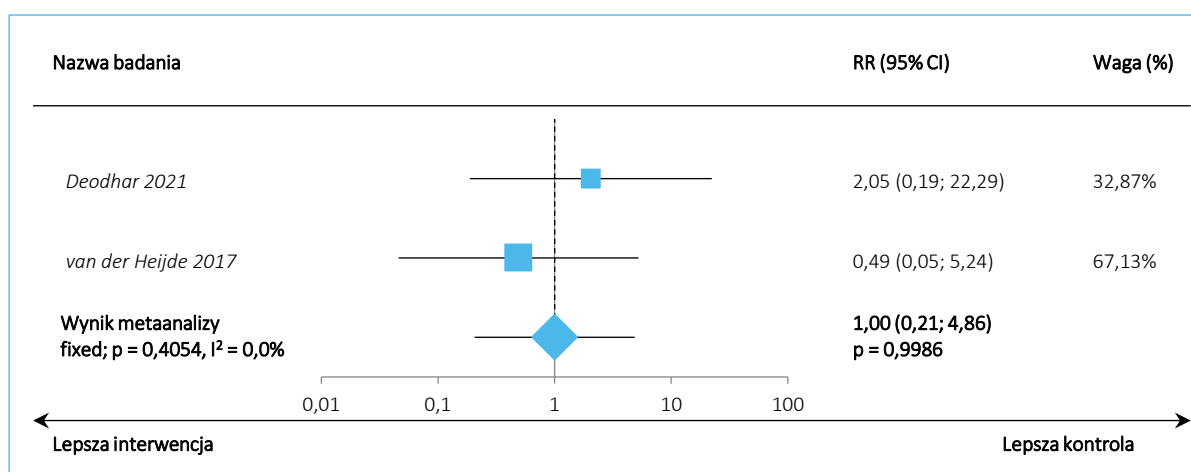
^{^^} w otwartej fazie badania pacjenci z grupy PBO otrzymali TOF 5;

^{^^^} zawroty głowy.

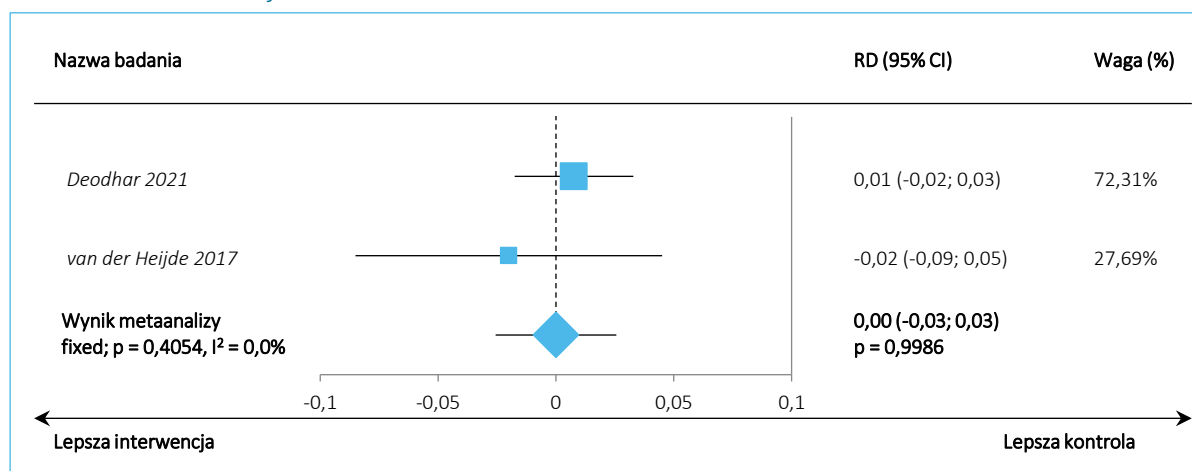
W żadnej z analizowanych prób nie odnotowano znamiennych różnic w częstości występowania SAEs ogółem – była ona ogółem niska i nie przekroczyła 4% w fazie podstawowej badań. Podobne wnioski dała metaanaliza danych z obu badań, RR = 1,00 (95% CI: 0,21; 4,86), p = 0,9986. Graficznie wyniki przeprowadzonej metaanalizy zamieszczono na poniższych wykresach.

W przypadku dłuższego okresu obserwacji w badaniu *Deodhar 2021* SAEs występowały z częstością 5,3% w grupie TOF5 i 1,5% w grupie PBO/TOF 5. Z kolei w próbie *van der Heijde 2017* podano, że jedynym przypadkiem TRSAEs były zawroty głowy w grupie PBO.

Wykres 27. Metaanaliza ryzyka względnego wystąpienia SAEs ogółem; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.



Wykres 28. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia SAEs ogółem; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.



5.5.3 Poważne (*severe*) AEs ogółem

W poniżej tabeli przedstawiono informacje na temat poważnych zdarzeń niepożądanych w badaniu *Deodhar 2021*. W próbie *van der Heijde 2017* nie odnaleziono takich danych.

Tabela 29. Poważne[^] (*Severe*) AEs ogółem; TOF 5 vs PBO, badanie *Deodhar 2021*.

Zdarzenie niepożądane	TOF 5, n/N (%*)	PBO ^{^^} , n/N (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Poważne AEs ogółem do 16 tyg.	2/133 (1,5%)	0/136 (0,0%)	5,11 (0,25; 105,49), p = 0,2908	0,02 (-0,01; 0,04), p = 0,2391
Poważne AEs ogółem do 48 tyg.	6/133 (4,5%)	0/136 (0,0%)	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] stopień nasilenia AEs został określony jako: łagodne (ang. *mild*), umiarkowane (ang. *moderate*) lub poważne (ang. *severe*). Poważne AEs zostały zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane, które znacząco wpływają na normalne funkcjonowanie pacjenta;

^{^^} w otwartej fazie badania pacjenci z grupy PBO otrzymali TOF 5.

W badaniu *Deodhar 2021*, w podwójnie zaślepionej fazie badania (ocena w 16 tyg.) poważne AEs odnotowano u 1,5% pacjentów otrzymujących TOF 5, a w grupie PBO nie odnotowano żadnego takiego przypadku AEs. Podobnie w otwartej fazie badania (ocena w 48 tyg.) w grupie TOF 5 poważne AEs odnotowano u 4,5% pacjentów, natomiast w grupie PBO/TOF5 nie odnotowano żadnego ich przypadku. Różnice między grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych nie były istotne statystycznie.

5.5.4 Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs)

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia w badaniu *van der Heijde 2017*. W próbie *Deodhar 2021* nie zamieszczono takich informacji.

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Tabela 30. TEAEs, ocena do 12 tyg.; TOF 5 vs PBO, badanie *van der Heijde 2017*.

Zdarzenie niepożą- dane	TOF 5, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAEs	28/52 (53,8%)	22/51 (43,1%)	1,25 (0,83; 1,87), p = 0,2811	0,11 (-0,08; 0,30), p = 0,2741
TEAEs związane z leczeniem	12/52 (23,1%)	14/51 (27,5%)	0,84 (0,43; 1,64), p = 0,6102	-0,04 (-0,21; 0,12), p = 0,6091

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami w częstości występowania TEAEs, jak i TEAEs związanych z leczeniem – pierwsze z nich występowały u około połowy pacjentów, a drugie u około 25% chorych.

5.5.5 Zakończenie leczenia z powodu AEs

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące zakończenia leczenia z powodu AEs oraz wyniki metaanalizy badań *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

Tabela 31. Zakończenie leczenia z powodu AEs; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

Zdarzenie niepożą- dane	Badanie	TOF 5, n/N (%)	PBO, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zakończenie leczenia z powodu AEs do 16 tyg.	<i>Deodhar 2021</i>	3/133 (2,3%)	1/136 (0,7%)	3,07 (0,32; 29,12), p = 0,3290	0,02 (-0,01; 0,04), p = 0,3047
Zakończenie leczenia z powodu AEs do 12 tyg.	<i>van der Heijde 2017</i>	1/52 (1,9%)	3/51 (5,9%)	0,33 (0,04; 3,04), p = 0,3258	-0,04 (-0,11; 0,03), p = 0,2982
<u>Metaanaliza, model fixed, p = 0,1660</u>		<u>4/185 (2,2%)</u>	<u>4/187 (2,1%)</u>	<u>1,00 (0,26; 3,92), p = 0,9984</u>	<u>0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,9984</u>
Zakończenie leczenia z powodu AEs do 48 tyg.	<i>Deodhar 2021</i>	8/133 (6,0%)	3/136 (2,2%) [^]	–	–
Zakończenie leczenia z powodu TRAEs do 12 tyg.	<i>van der Heijde 2017</i>	1/52 ^{^^} (1,9%)	2/51 (3,9%) ^{^^^}	0,49 (0,05; 5,24), p = 0,5555	-0,02 (-0,09; 0,05), p = 0,5471

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w otwartej fazie badania pacjenci z grupy PBO otrzymali TOF 5;

^{^^} obrzęki obwodowe;

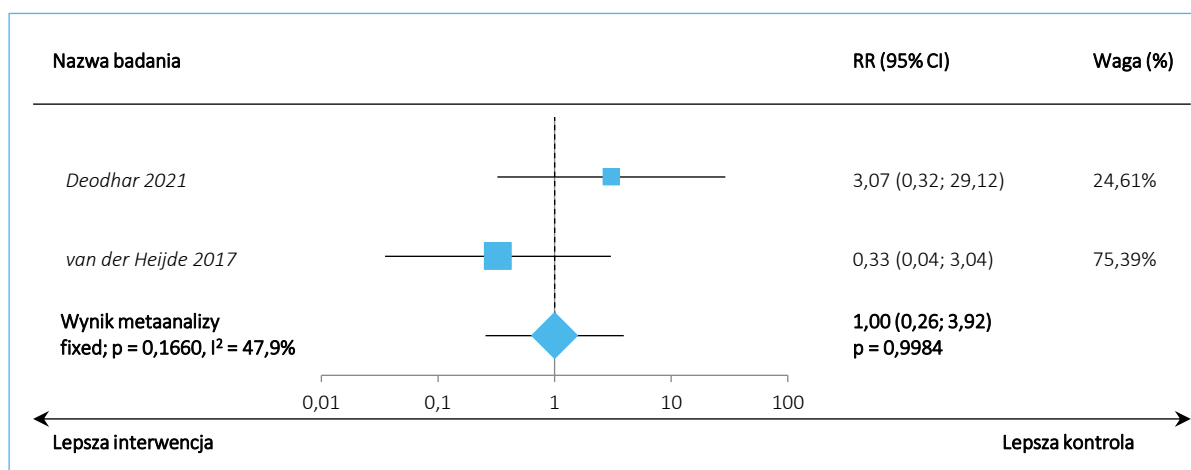
^{^^^} ból kręgosłupa i hipertransaminazemia.

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic w częstości zakończenia leczenia z powodu AEs, a wnioski te potwierdziła przeprowadzona metaanaliza, RR = 1,00 (95% CI: 0,26; 3,92), p = 0,9984. Odnotowana częstość takich zdarzeń w podstawowej fazie badań nie przekroczyła 6% – podobnie było w dłuższym okresie obserwacji z badania *Deodhar 2021*. Natomiast częstość zakończenia

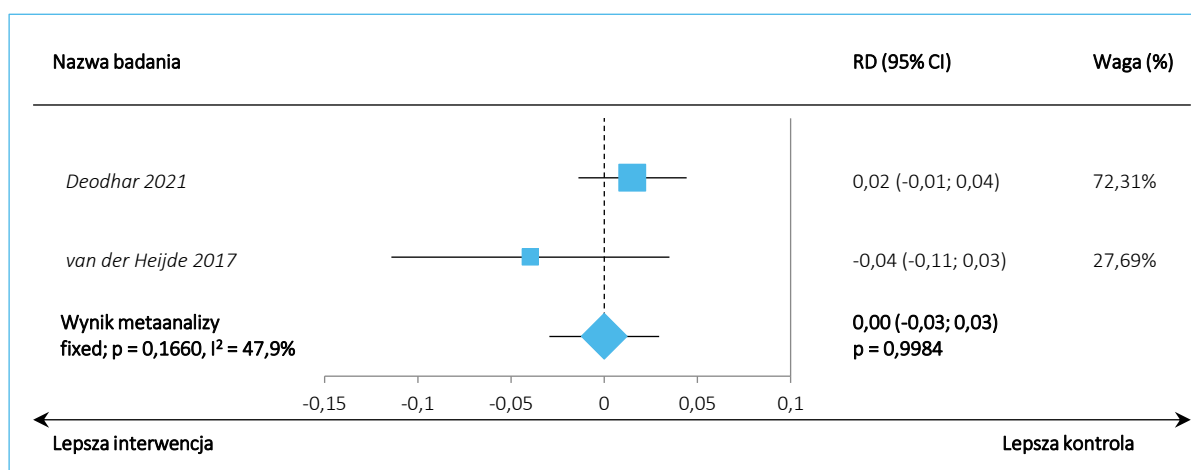
terapii z powodu TRAEs w badaniu *van der Heijde 2017* wyniosła 1,9% w grupie TOF 5 i 3,9% w grupie PBO.

Graficzne przedstawienie wyników wykonanej metaanalizy (ryzyko względne i różnica ryzyka) zostało zaprezentowane na poniższych wykresach.

Wykres 29. Metaanaliza ryzyka względnego wystąpienia przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu AEs; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.



Wykres 30. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu AEs; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.



5.5.6 Zmniejszenie dawki lub czasowe przerwanie leczenia z powodu AEs

W poniższej tabeli zostały przedstawione dane dotyczące zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania leczenia z powodu AEs w badaniu *Deodhar 2021*. W próbie *van der Heijde 2017* nie opublikowano takich danych, dlatego metaanaliza nie została przeprowadzona.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Tabela 32. Zmniejszenie dawki lub czasowe przerwanie leczenia z powodu AEs; TOF 5 vs PBO; badanie *Deodhar 2021*.

Zdarzenie niepożądane	TOF 5, n/N (%)	PBO [^] , n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zmniejszenie dawki lub czasowe przerwanie leczenia z powodu AEs do 16 tyg.	9/133 (6,8%)	5/136 (3,7%)	1,84 (0,63; 5,35), p = 0,2623	0,03 (-0,02; 0,08), p = 0,2542
Zmniejszenie dawki lub czasowe przerwanie leczenia z powodu AEs do 48 tyg.	18/133 (13,5%)	13/136 (9,6%)	–	–

[^] w otwartej fazie badania pacjenci z grupy PBO otrzymali TOF 5;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W podwójnie zaślepionej fazie badania (ocena do 16 tyg.) zmniejszenie dawki lub czasowe przerwanie leczenia z powodu AEs konieczne było u 6,8% pacjentów w grupie TOF 5 i u 3,7% pacjentów w grupie PBO, natomiast w otwartej fazie badania (ocena do 48 tyg.) konieczność taka została odnotowana w 13,5% przypadków w grupie TOF 5 i 9,6% przypadków w grupie PBO – różnice dla obu porównań nie były istotne statystycznie.

5.5.7 Zgony

W poniższej tabeli przedstawiono informację dotyczącą odnotowanych zgonów w badaniach *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017* – w żadnej z prób nie odnotowano przypadków zgonu.

Tabela 33. Zgony; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	TOF 5, n/N (%)	PBO [^] , n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zgony do 16 tyg.	<i>Deodhar 2021</i>	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)	–	–
Zgony do 48 tyg.		0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)	–	–
Zgony do 12 tyg.	<i>van der Heijde 2017</i>	0/52 (0,0%)	0/51 (0,0%)	–	–

[^] w otwartej fazie badania *Deodhar 2021* pacjenci z grupy PBO otrzymali TOF 5;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.8 Najczęstsze AEs

W poniższej tabeli zestawiono informacje na temat odsetka chorych z najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi z prób *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017* oraz wyniki metaanaliz tych danych. Najczęstsze AEs w badaniu *Deodhar 2021* zostały zdefiniowane jako > 5% w którejkolwiek grupie, natomiast w badaniu *van der Heijde 2017* zostały zdefiniowane jako TEAEs w klasyfikacji układów i narządów (ang. *system organ class*) występujące u ≥ 2 pacjentów w którejkolwiek grupie.

Xeljanz (tofacetynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Tabela 34. Najczęstsze AEs; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

Zdarzenie niepożądane [^]	Badanie	TOF 5, n/N (%)	PBO, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zakażenie górnych dróg oddechowych	<i>Deodhar 2021</i>	14/133 (10,5%)	10/136 (7,4%)	1,43 (0,66; 3,11), p = 0,3645	0,03 (-0,04; 0,10), p = 0,3614
	<i>van der Heijde 2017</i>	0/52 (0,0%)	1/51 (2,0%)	0,33 (0,01; 7,85), p = 0,4906	-0,02 (-0,07; 0,03), p = 0,4634
<u>Metaanaliza, model fixed, p = 0,3750</u>		<u>14/185 (7,6%)</u>	<u>11/187 (5,9%)</u>	<u>1,28 (0,61; 2,70), p = 0,5074</u>	<u>0,02 (-0,03; 0,07), p = 0,5046</u>
Zapalenie nosogardzieli	<i>Deodhar 2021</i>	9/133 (6,8%)	10/136 (7,4%)	0,92 (0,39; 2,19), p = 0,8513	-0,01 (-0,07; 0,06), p = 0,8511
	<i>van der Heijde 2017</i>	4/52 (7,7%)	3/51 (5,9%)	1,31 (0,31; 5,55), p = 0,7162	0,02 (-0,08; 0,12), p = 0,7147
<u>Metaanaliza, model fixed, p = 0,6831</u>		<u>13/185 (7,0%)</u>	<u>13/187 (7,0%)</u>	<u>1,01 (0,48; 2,12), p = 0,9767</u>	<u>0,00 (-0,05; 0,05), p = 0,9766</u>
Biegunka	<i>Deodhar 2021</i>	6/133 (4,5%)	5/136 (3,7%)	1,23 (0,38; 3,92), p = 0,7301	0,01 (-0,04; 0,06), p = 0,7298
	<i>van der Heijde 2017</i>	1/52 (1,9%)	1/51 (2,0%)	0,98 (0,06; 15,26), p = 0,9889	0,00 (-0,05; 0,05), p = 0,9889
<u>Metaanaliza, model fixed, p = 0,8829</u>		<u>7/185 (3,8%)</u>	<u>6/187 (3,2%)</u>	<u>1,19 (0,41; 3,45), p = 0,7554</u>	<u>0,01 (-0,03; 0,04), p = 0,7553</u>
Ból stawów	<i>Deodhar 2021</i>	1/133 (0,8%)	8/136 (5,9%)	0,13 (0,02; 1,01), p = 0,0509	-0,05 (-0,09; -0,01), p = 0,0171
	<i>van der Heijde 2017</i>	2/52 (3,8%)	0/51 (0,0%)	4,91 (0,24; 99,74), p = 0,3007	0,04 (-0,02; 0,10), p = 0,2310
<u>Metaanaliza, model random, p = 0,0503</u>		<u>3/185 (1,6%)</u>	<u>8/187 (4,3%)</u>	<u>0,67 (0,02; 23,42), p = 0,8235</u>	<u>-0,01 (-0,09; 0,06), p = 0,7644</u>
Zwiększona aktywność ALT	<i>Deodhar 2021</i>	4/133 (3,0%)	1/136 (0,7%)	4,09 (0,46; 36,12), p = 0,2050	0,02 (-0,01; 0,06), p = 0,1691
	<i>van der Heijde 2017</i>	2/52 (3,8%)	0/51 (0,0%)	4,91 (0,24; 99,74), p = 0,3007	0,04 (-0,02; 0,10), p = 0,2310
<u>Metaanaliza, model fixed, p = 0,9236</u>		<u>6/185 (3,2%)</u>	<u>1/187 (0,5%)</u>	<u>4,37 (0,75; 25,49), p = 0,1016</u>	<u>0,03 (0,00; 0,06), p = 0,0710</u>
Ból głowy	<i>Deodhar 2021</i>	2/133 (1,5%)	3/136 (2,2%)	0,68 (0,12; 4,01), p = 0,6719	-0,01 (-0,04; 0,03), p = 0,6692
	<i>van der Heijde 2017</i>	2/52 (3,8%)	1/51 (2,0%)	1,96 (0,18; 20,97), p = 0,5773	0,02 (-0,05; 0,08), p = 0,5676
<u>Metaanaliza, model fixed, p = 0,4838</u>		<u>4/185 (2,2%)</u>	<u>4/187 (2,1%)</u>	<u>1,01 (0,25; 3,98), p = 0,9924</u>	<u>0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,9924</u>
Obecność białka w moczu	<i>Deodhar 2021</i>	5/133 (3,8%)	2/136 (1,5%)	2,56 (0,50; 12,95), p = 0,2568	0,02 (-0,02; 0,06), p = 0,2395
Ból w nadbrzuszu	<i>Deodhar 2021</i>	0/133 (0,0%)	4/136 (2,9%)	0,11 (0,01; 2,09), p = 0,1432	-0,03 (-0,06; 0,00), p = 0,0679
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>van der Heijde 2017</i>	6/52 (11,5%)	5/51 (9,8%)	1,18 (0,38; 3,62), p = 0,7760	0,02 (-0,10; 0,14), p = 0,7754

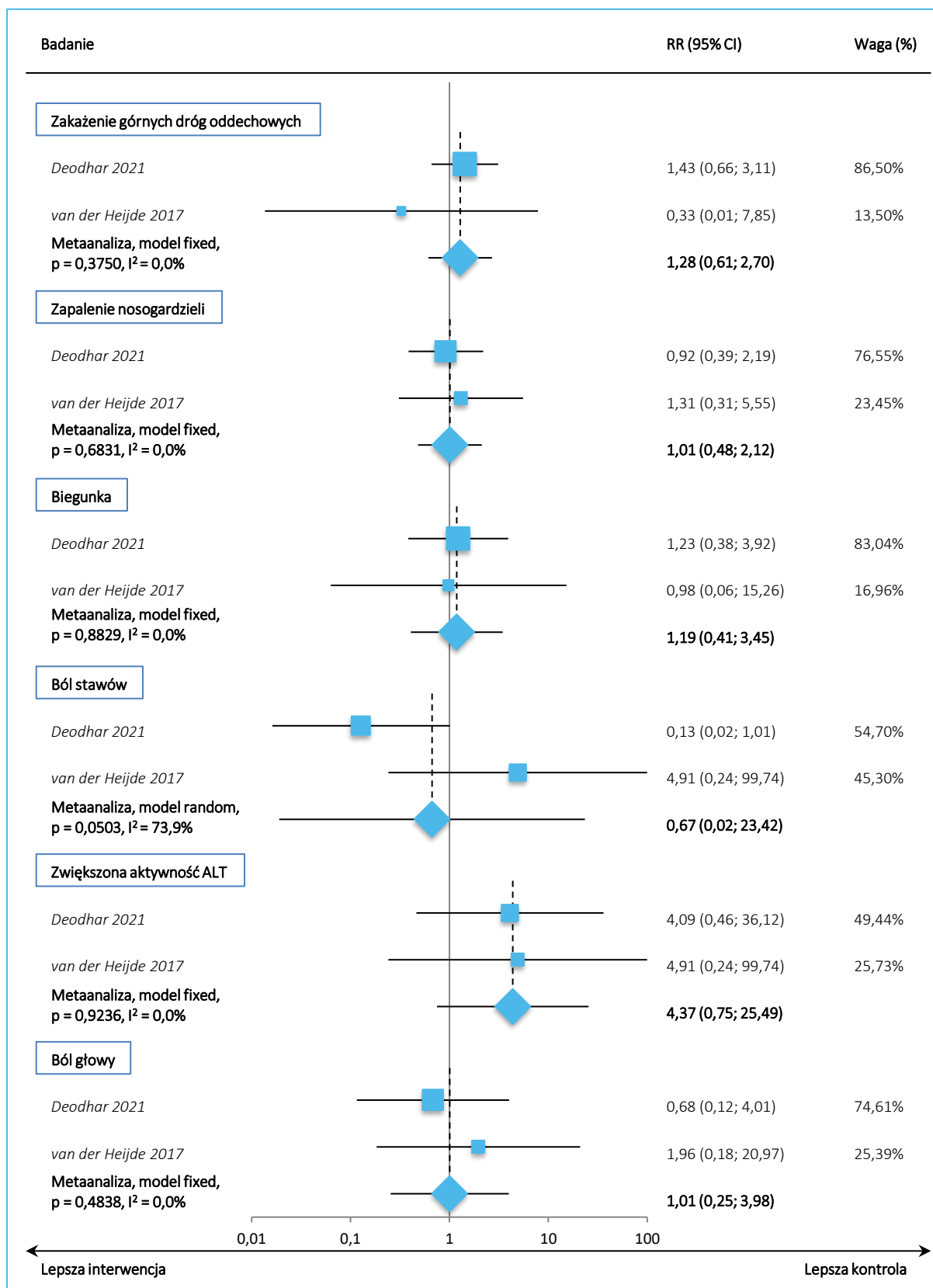
Zdarzenie niepożądane [^]	Badanie	TOF 5, n/N (%)	PBO, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Ból brzucha		0/52 (0,0%)	1/51 (2,0%)	0,33 (0,01; 7,85), p = 0,4906	-0,02 (-0,07; 0,03), p = 0,4634
Owrzodzenie jamy ustnej		0/52 (0,0%)	1/51 (2,0%)	0,33 (0,01; 7,85), p = 0,4906	-0,02 (-0,07; 0,03), p = 0,4634
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		11/52 (21,2%)	12/51 (23,5%)	0,90 (0,44; 1,85), p = 0,7724	-0,02 (-0,18; 0,14), p = 0,7722
Zapalenie oskrzeli		0/52 (0,0%)	2/51 (3,9%)	0,20 (0,01; 3,99), p = 0,2893	-0,04 (-0,10; 0,02), p = 0,2276
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		2/52 (3,8%)	2/51 (3,9%)	0,98 (0,14; 6,70), p = 0,9842	0,00 (-0,08; 0,07), p = 0,9842
Nadwyręzenie więzadła (ang. <i>ligament sprain</i>)		0/52 (0,0%)	0/51 (0,0%)	–	–
Badania diagnostyczne		5/52 (9,6%)	2/51 (3,9%)	2,45 (0,50; 12,07), p = 0,2700	0,06 (-0,04; 0,15), p = 0,2461
Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej		2/52 (3,8%)	1/51 (2,0%)	1,96 (0,18; 20,97), p = 0,5773	0,02 (-0,05; 0,08), p = 0,5676
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		6/52 (11,5%)	2/51 (3,9%)	2,94 (0,62; 13,90), p = 0,1732	0,08 (-0,03; 0,18), p = 0,1428
Zaburzenia układu nerwowego		3/52 (5,8%)	3/51 (5,9%)	0,98 (0,21; 4,63), p = 0,9804	0,00 (-0,09; 0,09), p = 0,9804
Zawroty głowy		0/52 (0,0%)	2/51 (3,9%)	0,20 (0,01; 3,99), p = 0,2893	-0,04 (-0,10; 0,02), p = 0,2276
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		1/52 (1,9%)	1/51 (2,0%)	0,98 (0,06; 15,26), p = 0,9889	0,00 (-0,05; 0,05), p = 0,9889
Krwiomocz		1/52 (1,9%)	1/51 (2,0%)	0,98 (0,06; 15,26), p = 0,9889	0,00 (-0,05; 0,05), p = 0,9889
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		2/52 (3,8%)	3/51 (5,9%)	0,65 (0,11; 3,75), p = 0,6336	-0,02 (-0,10; 0,06), p = 0,6310
Wysypka		0/52 (0,0%)	2/51 (3,9%)	0,20 (0,01; 3,99), p = 0,2893	-0,04 (-0,10; 0,02), p = 0,2276

[^] w badaniu *Deodhar 2021* – ocena w 16 tyg. i w 48 tyg., a w próbie *van der Heijde 2017* – ocena w 12 tyg., w metaanalizie uwzględniono ocenę w 16 tyg. vs. ocena w 12 tyg.;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych AEs, jak i kategorii zdarzeń niepożądanych w oparciu o dane z pojedynczych prób lub przeprowadzone metaanalizy. Do najczęstszych poszczególnych AEs należały zakażenia górnych dróg oddechowych (2,0-10,5% w zależności od grupy), zapalenie nosogardzieli (5,9-7,7%) i biegunka (1,9-4,5%).

Graficzne odwzorowania przeprowadzonych metaanaliz (ryzyko względne i różnica ryzyka) zostały przedstawione na wykresach zamieszczonych poniżej.

Wykres 31. Metaanaliza ryzyka względnego wystąpienia najczęstszych AE; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

W poniższej tabeli podano dodatkowo informacje dotyczące częstości występowania najczęstszych AEs w otwartej fazie badania *Deodhar 2021* (ocena w 48 tyg.) – najczęstszymi odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi były podobnie jak w fazie podstawowej zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli i biegunka.

Tabela 35. Najczęstsze AEs, ocena w 48 tyg.; TOF 5 vs PBO; badanie *Deodhar 2021*.

Zdarzenie niepożądane [^]	TOF 5, n/N (%)	PBO/TOF 5, n/N (%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	21/133 (15,8%)	18/136 (13,2%)
Zapalenie nosogardzieli	11/133 (8,3%)	17/136 (12,5%)
Biegunka	10/133 (7,5%)	8/136 (5,9%)
Ból stawów	2/133 (1,5%)	9/136 (6,6%)
Zwiększona aktywność ALT	8/133 (6,0%)	2/136 (1,5%)
Obecność białka w moczu	8/133 (6,0%)	4/136 (2,9%)
Ból głowy	5/133 (3,8%)	7/136 (5,1%)
Ból w nadbrzuszu	2/133 (1,5%)	7/136 (5,1%)

[^] > 5% w którejkolwiek grupie.

5.5.9 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi)

W poniżej tabeli zestawiono informację dotyczące zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania odnotowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania (ocena w 16 tyg.) w badaniu *Deodhar 2021*. W próbie *van der Heijde 2017* nie zaprezentowano takich danych.

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi), ocena w 16 tyg.; TOF 5 vs PBO; badanie *Deodhar 2021*.

Zdarzenie niepożądane	TOF 5, n/N (%)	PBO, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Nowotwory złośliwe, w tym nieczerniakowy rak skóry [^]	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)	–	–
Istotne (<i>Major</i>) zdarzenia sercowo-naczyniowe [^]	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)	–	–
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa)	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)	–	–
Perforacja przewodu pokarmowego [^]	0/133 (0,0%) [#]	0/136 (0,0%)	–	–
Zdarzenia wątrobowe [^]	1/133 (0,8%)	0/136 (0,0%)	3,07 (0,13; 74,63), p = 0,4913	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4717
Polekowe uszkodzenia wątroby [^]	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)	–	–
Półpasiec (postać ciężka [<i>Serious</i>] i nieciężka [<i>Non-serious</i>])	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)	–	–

Zdarzenie niepożądane	TOF 5, n/N (%)	PBO, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zakażenia oportunistyczne	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)	–	–
Ciężkie (<i>serious</i>) zakażenia	1/133 (0,8%) ^{##}	0/136 (0,0%)	3,07 (0,13; 74,63), p = 0,4913	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4717
Śródmiąższowa choroba płuc [^]	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] AEs ocenione przez niezależną zaślepioną komisję (ang. *adjudicated events*);

[#] dwa sekwencyjne pomiary AST lub ALT $\geq 3 \times$ GGN; niepowiązane zdarzenie wątrobowe; pacjent nie spełniał potencjalnych kryteriów *Hy's low* lub zdefiniowanych kryteriów *Hy's low*;

^{##} zapalenie opon mózgowych nie spełniające kryteriów dla zakażenia oportunistycznego.

W grupie TOF 5 odnotowano jedynie po 1 przypadku (0,8%) polekowego uszkodzenia wątroby i ciężkiego (*serious*) zakażenia – różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Nie stwierdzono innych rodzajów AESi.

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje na temat AESi odnotowanych w otwartej fazie badania *Deodhar 2021* (ocena w 48 tyg.). W porównaniu do fazy podstawowej badania odnotowano więcej przypadków zdarzeń wątrobowych i dodatkowo półpasiec.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi), ocena do 48 tyg.; TOF 5 vs PBO, badanie *Deodhar 2021*.

Zdarzenie niepożądane	TOF 5, n/N (%)	PBO/TOF 5, n/N (%)
Nowotwory złośliwe, w tym nieczerniakowy rak skóry [^]	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)
Istotne (<i>Major</i>) zdarzenia sercowo-naczyniowe [^]	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa) [^]	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)
Perforacja przewodu pokarmowego [^]	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)
Zdarzenia wątrobowe [^]	3/133 (2,3%) [#]	0/136 (0,0%)
Polekowe uszkodzenia wątroby	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)
Półpasiec (postać ciężka [<i>serious</i>] i łagodna [<i>non-serious</i>])	3/133 (2,3%) ^{##}	2/136 (1,5%) ^{##}
Zakażenia oportunistyczne [^]	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)
Ciężkie (<i>serious</i>) zakażenia	1/133 (0,8%) ^{###}	0/136 (0,0%)
Śródmiąższowa choroba płuc [^]	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)

[^] AEs ocenione przez niezależną zaślepioną komisję (ang. *adjudicated events*);

[#] 1 pacjent miał dwa sekwencyjne pomiary aktywności AST lub ALT $\geq 3 \times$ GGN – niezwiązane ze zdarzeniem wątrobowym, 1 pacjent pomiar AST lub ALT $\geq 5 \times$ GGN – prawdopodobnie nie związane ze zdarzeniem wątrobowym, 1 pacjent zapalenie pęcherzyka żółciowego i nawrót kamicy żółciowej – niezwiązane ze zdarzeniem wątrobowym. Żaden z tych pacjentów nie spełniał potencjalnych kryteriów *Hy's low* lub zdefiniowanych kryteriów *Hy's low*;

^{##} wszystkie przypadki – postać nieciężka (ang. *non-serious*);

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.10 Ocena parametrów laboratoryjnych

W następującej tabeli zestawiono ponadto informacje na temat parametrów laboratoryjnych w badaniu *Deodhar 2021* (ocena w 16 tyg.) i w badaniu *van der Heijde 2017* (ocena w 12 tyg.). Metaanaliza nie została przeprowadzona, ponieważ w powtarzających się w obu badaniach kategoriach, w jednej z prób nie odnotowano przypadków zdarzeń niepożądanych. W żadnej z analizowanych prób nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami pod względem tego punktu końcowego, a częstość poszczególnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych nie przekraczała 4,4%.

Tabela 38. Parametry laboratoryjne; TOF 5 vs PBO; badania *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*.

Zdarzenia niepożądane	Badanie	TOF 5, n/N (%)	PBO, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Wartości parametrów laboratoryjnych spełniające kryteria protokołu dla monitorowania [^] (<i>Laboratory values meeting protocol criteria for monitoring</i>)	<i>Deodhar 2021</i>	0/133 (0,0%)	6/136 (4,4%)	0,08 (0,00; 1,38), p = 0,0821	-0,04 (-0,08; -0,01), p = 0,0197
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny > 20g/l poniżej wartości wyjściowej		0/133 (0,0%)	4/136 (2,9%)	0,11 (0,01; 2,09), p = 0,1432	-0,03 (-0,06; 0,00), p = 0,0679
PLT <100 × 10 ⁹ /l		0/133 (0,0%)	1/136 (0,7%)	0,34 (0,01; 8,29), p = 0,5086	-0,01 (-0,03; 0,01), p = 0,4767
Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi >50% lub wzrost o 0,5 mg/dl w stosunku do średniej ze skriningu i wartości wyjściowych		0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)	–	–
Kinaza kreatyninowa >5 × GGN		0/133 (0,0%)	1/136 (0,7%)	0,34 (0,01; 8,29), p = 0,5086	-0,01 (-0,03; 0,01), p = 0,4767
Wartości parametrów laboratoryjnych spełniające kryteria protokołu dla zakończenia leczenia ^{^^}		1/133 (0,8%)	0/136 (0,0%)	3,07 (0,13; 74,63), p = 0,4913	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4717
Dwa sekwencyjne pomiary AST i ALT >5 × GGN		1/133 (0,8%)	0/136 (0,0%)	3,07 (0,13; 74,63), p = 0,4913	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4717
ALC <500 komórek/mm ³		1/52 (1,9%)	0/50 (0,0%)	2,89 (0,12; 69,24), p = 0,5132	0,02 (-0,03; 0,07), p = 0,4702
ANC <1,2 komórek/mm ³		1/52 (1,9%)	0/50 (0,0%)	2,89 (0,12; 69,24), p = 0,5132	0,02 (-0,03; 0,07), p = 0,4702
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny >2,0 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej		<i>van der Heijde 2017</i>	0/52 (0,0%)	0/50 (0,0%)	–
PLT <100000 komórek/mm ³	0/52 (0,0%)		0/50 (0,0%)	–	–
Aktywność ALT lub AST ≥3 × GGN	1/52 (1,9%)		1/50 (2,0%)	0,96 (0,06; 14,96), p = 0,9777	0,00 (-0,05; 0,05), p = 0,9777
Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi o >50% lub 0,5 mg/dl	0/52 (0,0%)		1/50 (2,0%)	0,32 (0,01; 7,69), p = 0,4831	-0,02 (-0,07; 0,03), p = 0,4610

Zdarzenia niepożądane	Badanie	TOF 5, n/N (%)	PBO, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI, p*
w porównaniu do średniej wartości ze skriningu i wartości wyjściowych					
Wzrost aktywności kinazy kreatynowej >5 × GGN		2/52 (3,8%)	2/50 (4,0%)	0,96 (0,14; 6,57), p = 0,9681	0,00 (-0,08; 0,07), p = 0,9681

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ żaden z pacjentów nie spełniał następujących kryteriów protokołu dla monitorowania: ANC < 1,2 × 10⁹/l; ALC < 0,5 × 10⁹/l;

^^ żaden z pacjentów nie spełnił następujących kryteriów protokołu dla zakończenia leczenia: dwa sekwencyjne pomiary < ANC 1,0 × 10⁹/l, dwa sekwencyjne pomiary ALC < 0,5 × 10⁹/l.

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje na temat analizy parametrów laboratoryjnych w otwartej fazie badania *Deodhar 2021* (ocena w 48 tyg.). Najczęstszymi przypadkami nieprawidłowości w takiej ocenie było wystąpienie wartości spełniających kryteria protokołu dla monitorowania oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny > 20 g/l poniżej wartości wyjściowej.

Tabela 39. Parametry laboratoryjne, ocena w 48 tyg.; TOF 5 vs PBO, badanie *Deodhar 2021*.

Zdarzenie niepożądane	TOF 5, n/N (%)	PBO/TOF 5, n/N (%)
Wartości parametrów laboratoryjnych spełniające kryteria protokołu dla monitorowania [^] (<i>Laboratory values meeting protocol criteria for monitoring</i>)	7/133 (5,3%)	10/136 (7,4%)
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny >20 g/l poniżej wartości wyjściowej	3/133 (2,3%)	5/136 (3,7%)
PLT < 100 × 10 ⁹ /l	0/133 (0,0%)	1/136 (0,7%)
Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi >50% lub wzrost o 0,5 mg/dl w stosunku do średniej ze skriningu i wartości wyjściowych	4/133 (3,0%)	3/136 (2,2%)
Kinaza kreatyninowa >5 × GGN	0/133 (0,0%)	1/136 (0,7%)
Wartości parametrów laboratoryjnych spełniające kryteria protokołu dla zakończenia leczenia	2/133 (1,5%)	0/136 (0,0%)
Dwa sekwencyjne pomiary AST i ALT >5 × GGN	2/133 (1,5%)	0/136 (0,0%)

[^] żaden z pacjentów nie spełniał następujących kryteriów protokołu dla monitorowania: ANC < 1,2 × 10⁹/l; ALC < 0,5 × 10⁹/l;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

6 Tofacytynib vs zdefiniowane komparatory – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

6.1 Metodyka i zakres przeprowadzonych analiz

[Redacted text block]

6.1.1 [Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 40.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Wykres 33. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych – centralna metaanaliza sieciowa.



W wyniku wykonanego 21 czerwca 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 41 w Pubmed, 168 w Embase oraz 120 w Cochrane (łącznie 329). Wśród nich zidentyfikowano zdublikowane rekordy, ogółem 115.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 214) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 204 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 19;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 6;
- brak odpowiednich komparatorów: 3;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 38.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (1), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (100), opracowania wtórne (37).

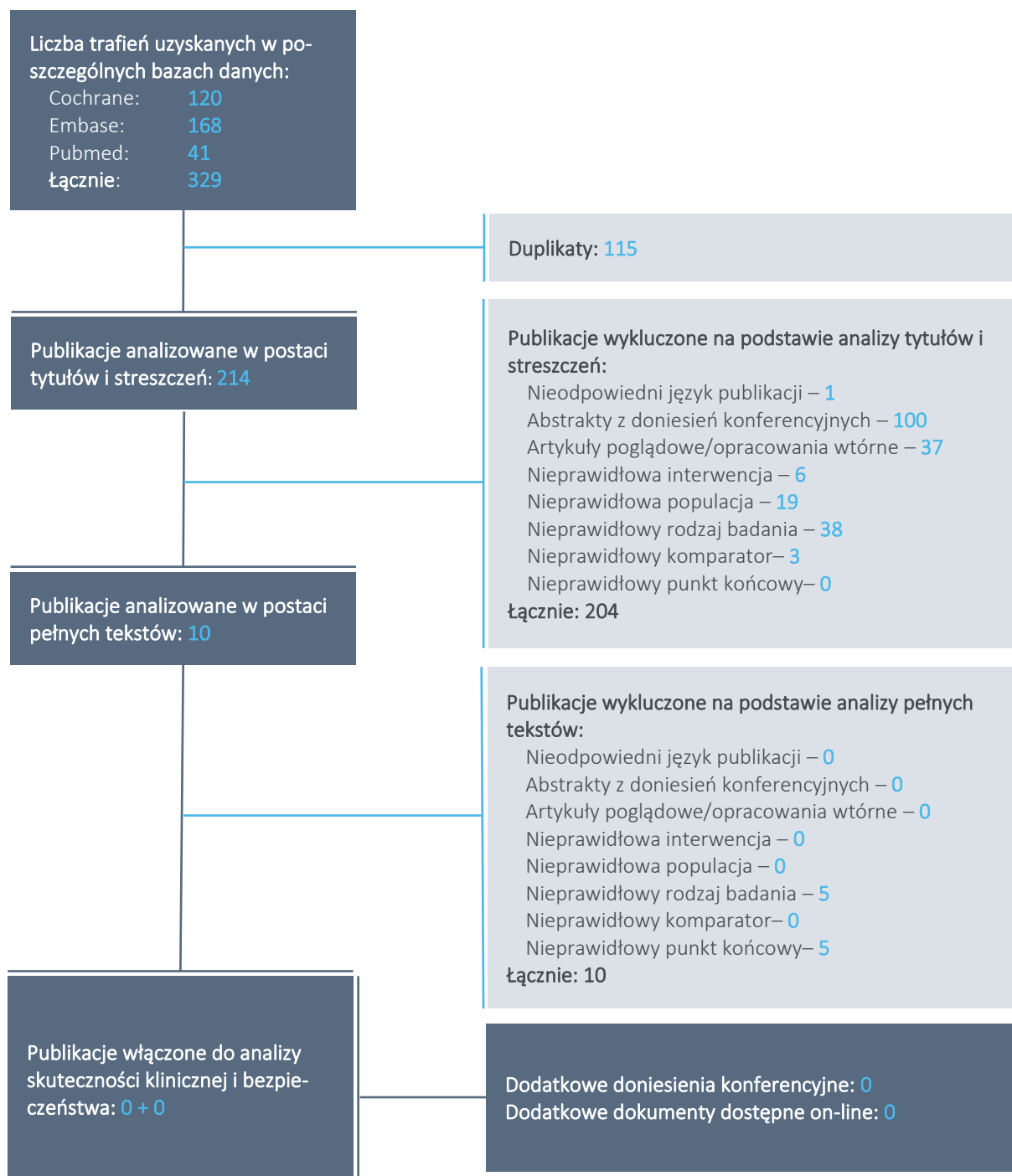
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (10) rekordy, spośród których 10 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 5;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 5.

Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

W wyszukiwaniu aktualizacyjnym, przeprowadzonym przez autorów niniejszego raportu, nie zidentyfikowano więc dodatkowych, nowych badań, które należałoby uwzględnić w prowadzonym porównaniu pośrednim. Przepływ badań w ramach wyszukiwania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 34. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w aktualizacji przeglądu systematycznego dla metaanalizy sieciowej (NMA).



W ramach niniejszej analizy porównania pośredniego, zakres oceny został zawężony do porównania jedynie z interwencjami, które stanowią komparator dla tofacytynibu w polskich warunkach refundacyjnych, w związku z czym wykluczono z analizy część badań odnalezioną w przeglądzie Wnioskodawcy. Do

porównania pośredniego włączono badania zawierających wyniki oceny poszukiwanej interwencji: tofacytynibu podawanego doustnie w dawce 5 mg 2×dziennie [TOF 5].

Komparatory stanowiły leki podawane w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego tj.:

- leki anty-TNF:
 - adalimumab w dawce 40 mg s.c. podawany co drugi tydzień [ADA 40],
 - certolizumab pegol w dawce nasycającej w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg s.c. podawany co 2 tygodnie [CER 200] lub 400 mg s.c. co 4 tygodnie i [CER 400],
 - etanercept 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu [ETA 25] lub 50 mg s.c. raz w tygodniu [ETA 50],
 - golimumab w dawce 50 mg s.c. raz w miesiącu [GOL 50],
 - infliksymab i.v. 5 mg/kg mc., a 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 [IFX 5],
- leki anty-IL-17:
 - sekukinumab 150 mg s.c. w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a comiesięcznie w dawce podtrzymującej [SEC 150]; na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg [SEC 300];
 - iksekizumab w dawce 160 mg s.c. (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie [IXE 160];
- inhibitory JAK:
 - upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę p.o. [UPA 15].

Włączono 24 badania, oceniające następujące porównania:

- TOF 5 vs PBO: badania *Deodhar 2021* (publikacja *Deodhar 2021*) i *van der Heijde 2017*¹ (publikacja *van der Heijde 2017*);
- UPA 15 vs PBO: badanie *SELECT-AXIS 1* (publikacja *van der Heijde 2019*);
- ETA 25 Q2W vs SSZ: badanie *ASCEND* (publikacja *Braun 2011*);

¹ W badaniu oceniano również tofacytynib w dawce 2 mg 2 × dziennie (TOF 2) oraz tofacytynib 10 mg 2 × dziennie (TOF 10), jednak jest dawkowanie niezgodne z aktualnym ChPL i grupy te nie zostały ujęte w niniejszym raporcie;

- ETA 25 Q2W vs PBO: badania *Barkham 2010* (publikacja *Barkham 2010*), *Calin 2004* (publikacja *Calin 2004*), *Enbrel AS* (publikacja *Enbrel AS*) oraz *Gorman 2002* (publikacja *Gorman 2002*);
- ETA 25 Q2W vs ETA 50 QW vs PBO: badanie *van der Heijde 2006a* (publikacja *van der Heijde 2006a*);
- ETA 50 QW vs IFX 5: badanie *Giardina 2010* (publikacja *Giardina 2010*);
- IFX 5 vs PBO: badania *ASSERT* (publikacja *van der Heijde 2005*) oraz *Braun 2002* (publikacja *Braun 2002*);
- ADA 40 vs PBO: badania *ATLAS* (publikacja *van der Heijde 2006*), *Hu 2012* (publikacja *Hu 2012*), *Huang 2014* (publikacja *Huang 2014*) oraz *Lambert 2007* (publikacja *Lambert 2007*);
- ADA 40 vs IXE 80 Q4W vs PBO⁵: badanie *COAST-V²* (publikacja *van der Heijde 2018*);
- IXE 80 Q4W vs PBO: badanie *COAST-W³* (publikacja *Deodhar 2019*);
- GOL 50 vs PBO: badania *Bao 2014* (publikacja *Bao 2014*) oraz *GO-RAISE⁴* (publikacja *Inman 2008*);
- CERT 200 vs CERT 400 vs PBO: badanie *RAPID-axSpA* (publikacja *Landewé 2014*);
- SEC 150 vs PBO: badania *MEASURE 2⁵* (publikacje *Baeten 2015* i *Sieper 2017*), *MEASURE 4* (publikacja *Kivitz 2018*) i *MEAASURE 5* (publikacja *Huang 2020*).

W niniejszej analizie uwzględniano tylko leki w określonym dawkowaniu, dlatego z analizowanych badań przedstawiono tylko te ramiona, które były wykorzystywane w porównaniach (leczenie zgodne z zalecanym w ChPL dla poszczególnych leków) – w związku z tym dla niektórych badań nie przedstawiono danych dla niektórych ramion (*van der Heijde 2017* grupa TOF 10; *COAST-V* i *COAST-W* grupa IXE 80 Q2W; *GO-RAISE* grupa GOL 100; badanie *MEASURE 2* grupa SEC 75, badanie *MEASURE 4* grupa SEC 150 bez dawki nasycającej).

Badania te tworzyły sieć zależności przedstawioną na wykresie poniżej. W większości przypadków porównanie TOF 5 z komparatorami dotyczyło porównania tylko przez jedną wspólną referencję, placebo. Poniższy schemat przedstawiał ogólny schemat sieci, który zmieniał się dla poszczególnych porównań w zależności od dostępności danych w opisywanych badaniach. W rozdziałach prezentujących wyniki

² W badaniu oceniano również iksekizumab w dawce początkowej 80 mg s.c., a następnie 80 mg s.c. co 2 tygodnie (IXE 80 Q2W), jednak jest dawkowanie niezgodne z aktualnym ChPL i grupy te nie zostały ujęte w niniejszym raporcie;

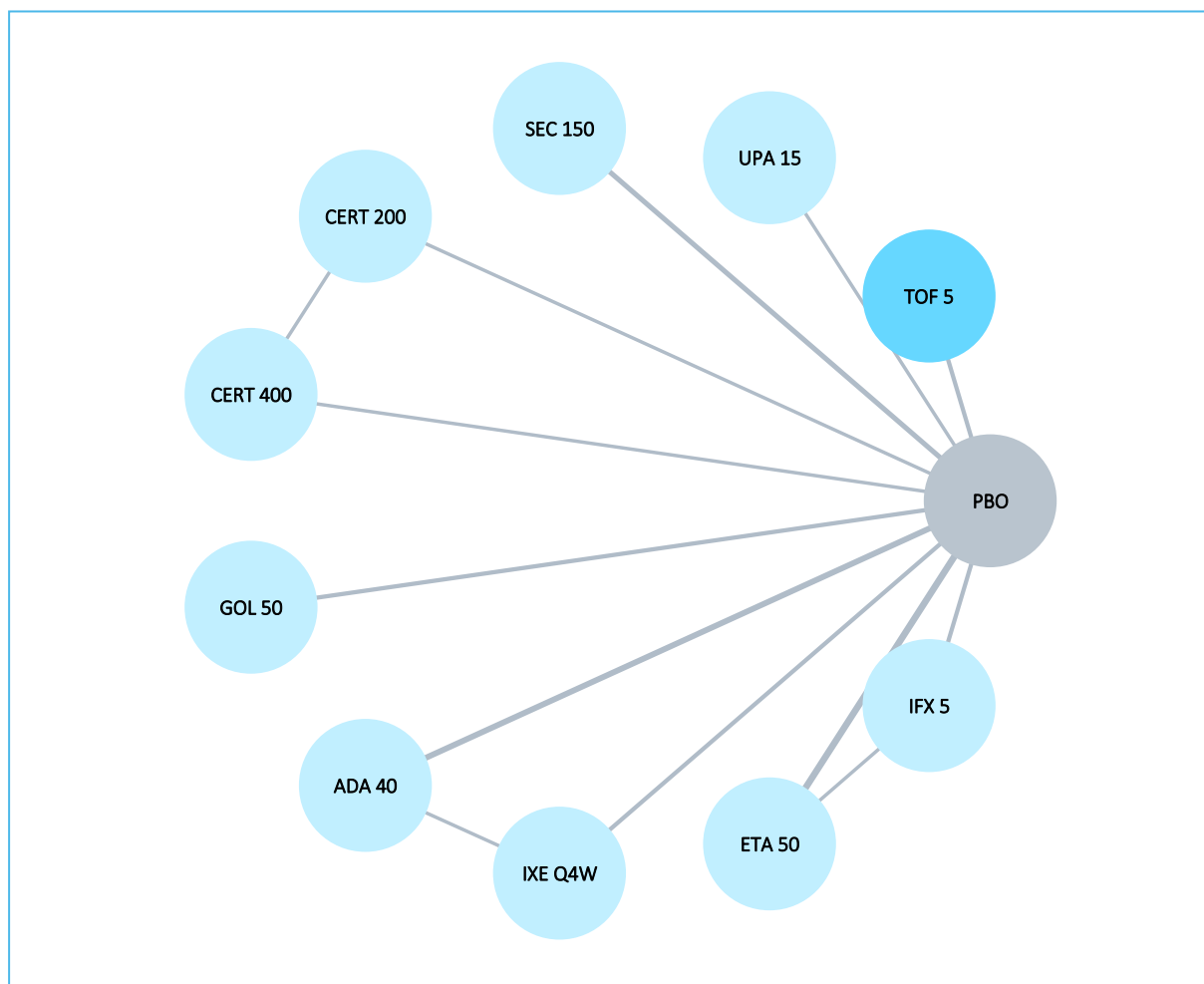
³ W badaniu oceniano również iksekizumab w dawce 80 mg s.c., a następnie 80 mg s.c. co 2 tygodnie (IXE 80 Q2W), jednak jest dawkowanie niezgodne z aktualnym ChPL i grupy te nie zostały ujęte w niniejszym raporcie;

⁴ W badaniu oceniano również golimumab w dawce 100 mg s.c. co 4 tygodnie (GOL 100), jednak jest dawkowanie niezgodne z aktualnym ChPL i grupy te nie zostały ujęte w niniejszym raporcie;

⁵ W badaniu oceniano również sekukinumab w dawce 75 mg (SEC 75), jednak nie jest to dawka zarejestrowana dla chorych na ZZSK i grupa ta nie została ujęta w niniejszym raporcie.

dla poszczególnych punktów końcowych zaprezentowano schematy sieci odpowiadające danemu porównaniu.

Wykres 35. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.



6.1.2 Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego

W ramach prowadzonej analizy sieciowej autorzy wyróżnili łącznie 13 punktów końcowych, na podstawie których starano się ocenić wzajemną skuteczność i bezpieczeństwo interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim:

- **odpowiedź na leczenie według kryteriów ASAS (*The Assessment of SpondyloArthritis International Society*):** rozpatrywano kilka wariantów odpowiedzi – **ASAS20**, definiowana jako poprawa o $\geq 20\%$ i bezwzględna poprawa względem wartości początkowej o ≥ 1 jednostkę (zakres od 0 do 10) w ≥ 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia o $\geq 20\%$ i o ≥ 1 jednostkę w pozostałych; **ASAS40**, definiowana jako poprawa w zakresie aktywności choroby o $\geq 40\%$ oraz bezwzględna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 jednostki (zakres od 0 do 10) w ≥ 3 z 4 domen i brak pogorszenia w pozostałych; **ASAS5/6**, definiowana przez poprawę o $\geq 20\%$ w ≥ 5 z 6 ocenianych domen;
- **ocena aktywności choroby według wskaźnika BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*):** ten punkt końcowy rozpatrywano jako efekt dychotomiczny **BASDAI50**, zdefiniowany jako poprawę (zmniejszenie) wyniku wskaźnika o 50%, oraz jako ciągłą zmianę wyniku **BASDAI**;
- **ocena aktywności choroby według wskaźnika ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*):** wskaźnik aktywności zapalenia stawów kręgosłupa; w porównaniu pośrednim rozpatrywano ciągłą zmianę tego wskaźnika (mniejszy wynik oznacza zmniejszenie aktywności choroby i poprawę stanu pacjenta);
- **ocena ruchomości kręgosłupa według wskaźnika BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*):** wskaźnik BASMI służy do oceny ruchomości kręgosłupa (kręgosłupa szyjnego, grzbietowego i lędźwiowego, bioder i tkanek miękkich miednicy) – w ramach porównania pośredniego rozpatrywano ciągłą zmianę tego wskaźnika; niższy wynik oznacza poprawę ruchomości kręgosłupa;
- **ocena funkcjonowania pacjenta według wskaźnika BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*):** wskaźnik oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) BASFI oblicza się korzystając z 10 pytań odnoszących się do stopnia sprawności przy wykonywaniu określonych czynności; w ramach porównania pośredniego oceniano ciągłą zmianę wyniku tego wskaźnika; niższy wynik oznacza poprawę funkcjonowania pacjenta (brak ograniczeń aktywności);
- **ocena jakości życia pacjentów według kwestionariuszy ASQoL (*The Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) oraz SF-36 PCS (*Short Form – 36 Health Survey Questionnaire physical component***

summary): narzędzia służące ocenie jakości życia pacjentów; w porównaniu pośrednim rozpatrywano ciągłe zmiany wyniku oceny tych kwestionariuszy: w przypadku ASQoL niższy wynik oznaczał poprawę jakości życia, natomiast w przypadku SF-36 PCS niższy wynik oznaczał pogorszenie jakości życia;

- **ryzyko wystąpienia zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs)** – ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, bez względu na stopień nasilenia, które skutkowały zakończeniem leczenia;
- **ryzyko wystąpienia ciężkich (*severe*) zdarzeń niepożądanych (SAEs)** – ryzyko wystąpienia jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, bez względu na stopień nasilenia.

Szczegółowe definicje poszczególnych punktów końcowych, które oceniano w ramach porównania pośredniego, podano w rozdziale poświęconym opisowi badań pierwotnych oceniających tofacytynib, a także w załączniku do niniejszego raportu.

Punkt czasowy, dla którego raportowano dane głównej analizy określonych punktów końcowych, różnił się pomiędzy próbami, ale ogółem wyniki pochodziły z 12-16 tygodnia obserwacji. Informacje o okresie obserwacji, po którym prowadzono ocenę w poszczególnych badaniach, podsumowano w rozdziale poświęconym opisowi metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

6.1.3 Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim

W obliczeniach porównania pośredniego dla ocenianych dychotomicznych punktów końcowych, jakimi były: ocena odpowiedzi ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, ocena poprawy aktywności choroby BASDAI50 oraz ocena bezpieczeństwa, wykorzystano jako dane wyjściowe liczbę pacjentów z ocenianym zdarzeniem oraz całkowitą liczbę pacjentów w danej grupie. Zakładano, że prawdopodobieństwo zaobserwowania danego zdarzenia u określonej liczby pacjentów w danym badaniu wynika z dwumianowego rozkładu i prawdopodobieństwo to modelowano w uogólnionym modelu regresji, gdzie funkcją wiążącą była funkcja logit, przekształcająca prawdopodobieństwo w logarytm szansy. Wynikiem obliczeń była zmienna losowa reprezentująca różnicę w logarytmie szansy wystąpienia zgonu pomiędzy wybranymi interwencjami (po przekształceniu eksponencjalnym – iloraz szans, OR), której rozkład *posterior* (uzyskany w wyniku modelowania) podsumowano przez zaprezentowanie jego średniej wartości oraz 2,5% oraz 97,5% kwantyla – czyli 95% bayesowskiego przedziału wiarygodności (CrI). Pozostałe punkty końcowe, reprezentowane przez ciągłą zmianę, analizowano jako zmienne losowe o rozkładzie normalnym i były bezpośrednio modelowane przy pomocy modelu regresji (identycznościowa funkcja wiążąca) – ich rozkłady *posterior* również zostały podsumowane w postaci średniego efektu wraz z przedziałem wiarygodności.

Jako dane wyjściowe dla tych punktów końcowych wykorzystano średnie zmiany danego efektu wraz z ich błędami standardowymi.

Podsumowanie zastosowanych modeli statystycznych w zależności od rodzaju punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.

Punkt końcowy	Zakładany rozkład	Funkcja wiążąca w modelu regresji	Wprowadzane dane
ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, BASDAI50, zakończenie leczenia z powodu AEs, SAEs	dwumianowy	logit	Liczba chorych uzyskujących oceniany punkt końcowy, liczba wszystkich chorych w grupie
BASDAI, BASFI, BASMI, ASDAS, CRP/hsCRP, ASQoL, SF-36 PCS	normalny	identycznościowa	Średnia ocenianego efektu wraz z jej błędem standardowym

Wszystkie opisywane modele statystyczne opracowano na podstawie modeli referencyjnych opisanych w dokumencie wydanym przez NICE DSU (*Dias 2016*), dostępnym na stronach internetowych Uniwersytetu Bristolskiego. Obliczenia przeprowadzono w programie R (wersja 4.1.0, *R 2021*), wykorzystując pakiet *gemtc* w wersji 1.0-1 (*Valkenhoef 2021*). Parametry modelu, zgodnie z wnioskowaniem bayesowskim, traktowano jako zmienne losowe, których rozkłady *a posteriori* szacowane były metodą łańcuchów Markowa Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 450 000 powtórzeń (z czego pierwsze 200 000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne), prowadzonych równolegle w 4 różnych łańcuchach (ogółem, wykorzystano w obliczeniach 1 000 000 próbkowań). Rozkłady *a priori* dla szacowanych parametrów wybrano tak, by wprowadzały jak najmniej informacji do modelu (ang. *non-informative priors*) – przyjęto domyślne wartości tych parametrów ustalane automatycznie przez pakiet *gemtc*.

W ramach analizy porównania pośredniego obliczono również ranking danego leku względem pozostałych leków uwzględnionych w porównaniu pośrednim – dla każdego leku podano więc prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem spośród ocenianych (ranga nr 1), drugim w kolejności (ranga nr 2) itd. Wyniki rankingu podsumowano w opisie każdego z analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo, wyznaczano również parametr SUCRA (z ang. *surface under the cumulative ranking*), czyli pole powierzchni pod krzywą skumulowanego rankingu. Parametr ten jest liczbową wypadkową wszystkich rang, wyskalowaną w ten sposób, że przyjmuje wartości od 0 do 100 (zero w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania najgorszej rangi przez dane leczenie, oraz 100 w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania rangi nr 1). Parametr ten wskazuje więc na przekonanie, że lek będzie najlepszym lub najgorszym w sieci, a im wyższa jego wartość, tym bardziej pewne, że lek będzie najlepszy. Parametr

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

ten może być również interpretowany jako średnia proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana (Rücker 2015, Urata 2021).

Autorzy metaanalizy sieciowej dostarczonej przez wnioskodawcę wykonali ekstrakcję danych. Dla dichotomicznych punktów końcowych, ekstrahowano liczbę pacjentów z określonym zdarzeniem. Ciągłe punkty końcowe analizowano w kontekście zmiany wyniku od wartości wyjściowej i ekstrahowano średnie wartości zmian wraz z ich błędami standardowymi. W przypadku braku informacji o liczbie pacjentów, w miarę możliwości obliczano je z prezentowanych odsetków. Podobnie, w przypadku braku bezpośrednich wyników dla ciągłych punktów końcowych, potrzebne dane obliczano z dostępnych wartości, według metod zalecanych przez Cochrane Collaboration. W miarę potrzeby, dane były również odczytywane z wykresów zamieszczonych w publikacji, przy użyciu odpowiedniego oprogramowania. Badania, dla których w obu analizowanych grupach nie stwierdzono żadnego przypadku ocenianego zdarzenia, były wykluczane z analizy.

Analizę przeprowadzono zarówno w całej populacji raportowanej w badaniach (tzn. bez względu na wcześniejsze leczenie), jak również w podgrupach wyróżnionych względem ekspozycji na wcześniejsze leczenie biologicznymi DMRADs lub inhibitorami TNF – z uwagi na brak danych w takim podziale dla oceny bezpieczeństwa, została ona wykonana jedynie dla populacji ogółem.

Z uwagi na fakt, że metaanaliza sieciowa miała głównie na celu porównanie tofacytynibu z aktywnymi komparatorami, w opisach podkreślano te wyniki i nie skupiano się na porównaniu z placebo, które zostało już dokładnie opisane i przedyskutowane w ramach opisu pierwotnych badań klinicznych oceniających tofacytynib.

Analizę porównania pośredniego prowadzono w ramach dwóch modeli statystycznych: przy założeniu efektów stałych (*fixed*) oraz przy założeniu efektów losowych (*random*), i wybierano preferowany model na podstawie wartości parametru DIC (ang. *deviance information criterion*), według zaleceń NICE DSU. Ogółem, model o mniejszej wartości parametru DIC lepiej dopasowuje analizowane dane. W niniejszej analizie preferowanym modelem był model efektów stałych i był wybierany w przypadku, gdy wartości parametru DIC były zbliżone pomiędzy ocenianymi modelami, lub gdy parametr DIC był mniejszy w modelu *random*, ale bardzo szerokie przedziały wiarygodności wskazywały na zaburzenia spójności analizowanych danych. W pozostałych przypadkach, gdy wyraźnie niższa wartość parametru DIC była wskazywała model *random*, był on wybierany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

6.2 Analiza heterogeniczności

6.2.1 Metodyka analizowanych badań

W prawie wszystkich badaniach testowano hipotezę *superiority*, oceniając wyższość analizowanych interwencji nad komparatorami. Wyjątek stanowiło badanie *van der Heijde 2006a*, w którym oceniano porównywalną skuteczność (*non-inferiority*) etanerceptu podawanego w dwóch dawkach (ETA 25 Q2W vs ETA 50 QW), a także wyższą skuteczność względem placebo. We wszystkich włączonych próbach (z wyjątkiem *Hu 2012*) wykonano analizę statystyczną w celu oszacowaniu liczby pacjentów, jaką należy uwzględnić, aby uzyskać odpowiednią moc badania. Prawie wszystkie badania były sponsorowane, w całości lub częściowo, przez firmy farmaceutyczne, z wyjątkiem próby *Giardina 2010*.

Ogółem, prawie w każdej z włączonych prób zaplanowano analizę skuteczności w populacji ITT (*van der Heijde 2005, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, RAPID-axSpa, COAST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5*) lub wśród pacjentów z populacji ITT, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (*Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, van der Heijde 2006, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a*). Wyjątek stanowiły badania *ASCEND* i *Lambert 2007*. W próbie *ASCEND* ocenę prowadzono w populacji mITT tj. pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i zostali poddani co najmniej jednej ocenie po rozpoczęciu badania. Z kolei w badaniu *Lambert 2007* w ocenie uwzględniano wyłącznie pacjentów z dostępnymi wynikami oceny SPARCC i przynajmniej jedną oceną MRI. Ponadto w próbie *SELECT-AXIS 1* przeprowadzono dodatkowe analizy skuteczności *per-protocol* (czyli wśród pacjentów z populacji ITT z uwzględnieniem wyłącznie przestrzegających zaleceń dotyczących leczenia, bez istotnych zaburzeń protokołu, z ośrodka bez istotnych problemów z GCP podczas okresu z utrzymaniem podwójnego zaślepienia), a w próbie *COAST-V* analizę taką wykonano dla głównego punktu końcowego ASAS40. Analiza bezpieczeństwa we wszystkich próbach prowadzona była wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Podsumowanie metodyki odnalezionych prób klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego; badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

Klasa leków	Badanie (źródła danych)	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
JAKi	<i>Deodhar 2021</i>	NCT03502616	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	TOF 5 vs PBO ¹ : 133 vs 136	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku 	75 w 14 krajach (Australia, Azja, Europa [w tym w Polsce], USA, Kanada)	Pfizer Inc.
	<i>van der Heijde 2017</i>	NCT01786668	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	TOF 2 vs TOF 5 vs TOF 10 vs PBO ² : 52 vs 52 vs 52 vs 51	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku 	58 w 10 krajach (Azja, Europa [w tym w Polsce])	Pfizer Inc.
	<i>SELECT-AXIS 1 (van der Heijde 2019)</i>	NCT03178487	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	UPA 15 vs PBO: 93 vs 94	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku; dodatkowo przeprowadzono analizę <i>per-protocol</i> bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku, zgodnie z rzeczywistym otrzymanym leczeniem 	62 w 20 krajach (Azja, Europa [w tym w Polsce], Ameryka Płn., Oceania)	AbbVie
TNFi	<i>ASCEND (Braun 2011)</i>	NCT00247962	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	ETA 25 Q2W vs SSZ: 379 vs 187	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności: mITT – pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku i zostali poddani ≥ 1 ocenie po rozpoczęciu badania (ang. <i>postbaseline</i>) bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku 	85 w 23 krajach (Australia, Azja, Europa [w tym w Polsce])	Wyeth Pharmaceuticals (Pfizer Inc.)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie (źródła danych)	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punkcja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
	<i>ASSERT</i> (van der Heijde 2005)	bd.	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	IFX 5 vs PBO: 201 vs 78	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności: ITT bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku 	33 (USA, Kanada, Europa)	Centocor, Inc.
	<i>ATLAS</i> (van der Heijde 2006)	bd.	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	ADA 40 vs PBO: 208 vs 107	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności i bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku 	43 (USA, Europa)	Abbott Laboratories, Abbott Park
	<i>Bao 2014</i>	NCT01248793	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	GOL 50 vs PBO: 108 vs 105	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności: ITT bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku, zgodnie z rzeczywistym otrzymaniem leczenia 	12 (Chiny)	Janssen Research & Development
	<i>Barkham 2010</i>	bd.	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	ETA 25 Q2W vs PBO: 20 vs 20	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności i bezpieczeństwa: ITT 	1 (Wielka Brytania)	Wyeth Pharmaceuticals
	<i>Braun 2002</i>	bd.	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	IFX 5 vs PBO: 35 vs 34	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności i bezpieczeństwa: ITT 	1 (Niemcy)	grant (Kompetenznetz Rheuma) z Niemieckiego Ministerstwa Badań i Essex Pharma
	<i>Calin 2004</i>	bd.	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	ETA 25 Q2W vs PBO 45 vs 39	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności i bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki badanego leku 	14 w 8 krajach (Europa)	Wyeth Research
	<i>Enbrel AS</i> (Davis 2003)	bd.	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	ETA 25 Q2W vs PBO: 138 vs 139	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności i bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki badanego leku 	28 w 5 krajach (USA, Kanada, Europa)	Immunex Corporation (Amgen Inc.)
	<i>van der Heijde 2006a</i>	bd.	<i>non-inferiority</i> (dwie dawki ETA), <i>superiority</i> (vs PBO)	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	ETA 25 Q2W vs ETA 50 QW vs PBO: 150 vs 155 vs 51	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności i bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki badanego leku 	38 w 11 krajach (Europa [w tym w Polsce])	Wyeth Pharmaceuticals

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie (źródła danych)	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
	<i>Giardina 2010</i>	bd.	<i>superiority</i>	IIA/ 3 (R2, B0, W1)	Tak	ETA 50 QW vs IFX 5: 25 vs 25	▪ skuteczności i bezpieczeństwa: ITT	1 (Włochy)	Uniwersytet w Palermo
	<i>GO-RAISE (Inman 2008)</i>	NCT00265083	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	GOL 50 vs GOL 100 ³ vs PBO: 138 vs 140 vs 78	▪ skuteczności i bezpieczeństwa: ITT – wszyscy pacjenci poddani randomizacji zgodnie z przypisanym leczeniem	41 w 9 krajach (USA, Kanada, Europa, Azja)	Centocor Research and Development, Schering-Plough Research Institute
	<i>Gorman 2002</i>	bd.	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	ETA 25 Q2W vs PBO: 20 vs 20	▪ skuteczności i bezpieczeństwa: ITT	bd. (USA)	granty: National Institutes of Health (N01-AR-9-2244 i NIH AR07304) oraz Immunex
	<i>Hu 2012</i>	bd.	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Nie	ADA 40 vs PBO: 26 vs 20	▪ skuteczności: ITT	bd. (Chiny)	bd.
	<i>Huang 2014</i>	NCT01114880	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	ADA 40 vs PBO: 229 vs 115	▪ skuteczności i bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki badanego leku	9 (Chiny)	AbbVie
	<i>Lambert 2007</i>	NCT00195819	<i>superiority</i>	IIA/ 5 ⁴ (R2, B2, W1)	Tak	ADA 40 vs PBO: 38 vs 44	▪ skuteczności: mITT – pacjenci z dostępnymi wynikami SPARCC + ≥ 1 oceną MRI	6 (Kanada)	Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois.
	<i>RAPID-axSpA (Landewé 2014)</i>	NCT01087762	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	CERT 200 vs CERT 400 vs PBO ⁵ : ▪ ogółem: 111 vs 107 vs 107 ▪ podgrupa pacjentów z aktywną postacią ZZSK: 65 vs 56 vs 57	▪ skuteczności: ITT ▪ bezpieczeństwa: ITT ≥ 1 dawka badanego leku + ≤ 70 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku	83 (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa)	UCB Pharma

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie (źródła danych)	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
						<ul style="list-style-type: none"> podgrupa pacjentów bez zmian radiograficznych : 46 vs 51 vs 50 			
	COAST-V (van der Heijde 2018)	NCT02696785	superiority	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	ADA 40 vs IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs PBO ⁶ : 90 vs 83 vs 81 vs 87	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności: ITT oraz dodatkowo <i>per-protocol</i> dla ASAS40 bezpieczeństwo: ITT 	84 w 12 krajach (Europa [w tym w Polsce], Azja, Ameryka Płn.)	Eli Lilly and Company.
	COAST-W (Deodhar 2019)	NCT02696798	superiority	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs PBO ⁶ : 98 vs 114 vs 104	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności i bezpieczeństwa: ITT 	106 w 15 krajach (Europa [w tym w Polsce], Azja, Ameryka Płn., Ameryka Płd.)	Eli Lilly and Company
IL-17i	MEASURE 2 (Baeten 2015, Sieper 2017)	NCT01649375	superiority	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	SEC 150 vs SEC 75 vs PBO ⁷ 72 vs 73 vs 74	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności: ITT bezpieczeństwa: pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku 	53 w 13 krajach (Azja, Europa, USA, Kanada)	Novartis Pharma
	MEASURE 4 (Kivitz 2018)	NCT02159053	superiority	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	SEC 150 z dawką nasycającą vs SEC 150 bez dawki nasycającej vs PBO ⁸ : 116 vs 117 vs 117	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności: ITT bezpieczeństwa: pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku 	85 w 19 krajach (USA, Europa [w tym w Polsce])	Novartis Pharma
	MEASURE 5 (Huang 2020)	NCT02896127	superiority	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	Tak	SEC 150 z dawką nasycającą vs PBO: 305 vs 153	<ul style="list-style-type: none"> skuteczności: ITT bezpieczeństwa: pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku 	44 w 4 krajach (Azja, Europa)	Novartis Pharma

1 Dotyczy podwójnie zaślepionej fazy badania;

2 Grupy TOF 2 i TOF 10 – dawkowanie nieuwzględnione w niniejszym raporcie;

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

- 3 Grupa GOL 100 – dawkowanie nieuwzględnione w niniejszym raporcie;
- 4 dane dotyczące przepływu pacjentów odnaleziono na stronie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00195819> (data ostatniego dostępu: 03.06.2022 r.);
- 5 W badaniu *RAPID-axSpA* (publikacja *Landewé 2014*) przedstawiono wyniki dla pacjentów biorących udział w badaniu ogółem oraz wyróżniono podgrupy pacjentów z aktywną postacią ZZSK (z ang. *axial spondyloarthritis* [axSpA]) oraz pacjentów bez zmian radiograficznych (z ang. *nonradiographic axSpA* [nr-axSpA]), w niniejszym raporcie uwzględniono podgrupę pacjentów z aktywną postacią ZZSK;
- 6 Grupa IXE 80 Q2W – dawkowanie nieuwzględnione w niniejszym raporcie;
- 7 Grupa SEC 75 – dawkowanie nieuwzględnione w niniejszym raporcie;
- 8 Grupa SEC 150 bez dawki nasycającej: dawkowanie nieuwzględnione w niniejszym raporcie.

Większość badań wchodzących w sieć porównania pośredniego było wielośrodkowymi próbami klinicznymi (z wyjątkiem prób *Barkham 2010*, *Braun 2002*, *Giardina 2010*, które były badaniami jednośrodkowymi oraz badania *Gorman 2002*, dla którego nie podano danych o liczbie ośrodków), z randomizacją. Dla większości badań dostępne były szczegółowe informacje dotyczące przebiegu procedury randomizacji oraz opis sposobu utrzymywania zaślepienia. Z tego względu uznano, że w większości charakteryzowały się one bardzo dobrą jakością, z przypisaną wg klasyfikacji AOTMiT oceną IIA, a w skali Jadad 5 punktów. Wyjątek stanowiła próba *Giardina 2010*, która była badaniem bez zaślepienia, w związku z czym została oceniona na 3 punkty w skali Jadad.

W tekście i tabelach poniżej zebrano szczegółowe informacje dotyczące procedur randomizacji i zaślepienia w poszczególnych badaniach, w oparciu, o które przyznawano punkty w skali Jadad.

Tabela 43. Procedury randomizacji oraz utrzymywania zaślepienia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

Klasa leków	Badanie	Randomizacja ¹	Zaślepienie ²		
			pacjentów	personelu medycznego	oceny wyników
	<i>Deodhar 2021</i>	randomizacja w stosunku 1: 1 do grup TOF 5:PBO, przy użyciu systemu IRT, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji względem leczenia bLMPCh w wywiadzie: brak leczenia bLMPCh vs leczenie TNFi-IR lub wcześniejsze leczenie bLMPCh bez niewystarczającej odpowiedzi na leczenie (non-IR) lub bez objawów nietolerancji,	pacjenci pozostawali zaślepieni na interwencję i randomizację w trakcie podwójnie zaślepionej fazy badania do 48 tyg. badania	sponsor pozostawał zaślepiony na interwencję i randomizację w trakcie podwójnie zaślepionej fazy badania do 48 tyg. badania	badacze pozostawali zaślepieni na interwencję i randomizację w trakcie podwójnie zaślepionej fazy badania do 48 tyg. badania
JAKi	<i>van der Heijde 2017</i>	randomizacja w stosunku 1:1:1:1 do grup TOF 2:TOF 5:TOF 10:PBO, przy użyciu bloków randomizacyjnych	badanie określono jako <i>double-blind</i> ; pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, TOF podawano w tabletkach 1 mg lub 5 mg i dopasowanych tabletkach z placebo	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badanie określono jako <i>double-blind</i>; badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, TOF podawano w tabletkach 1 mg lub 5 mg i dopasowanych tabletkach z placebo ocena MRI została przeprowadzona niezależnie przez dwóch badaczy, zaślepionych na przydział leczenia i kolejność czasową wykonania MRI. Rozbieżności dla punktów dychotomicznych rozwiązano przez ocenę MRI trzeciego badacza, nieposiadającego informacji o pozostałych wynikach
	<i>SELECT-AXIS 1</i>	randomizacja w stosunku 1:1 do grup UPA 15:PBO przy użyciu system IRT, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: stężenia hsCRP: ≤ GGN vs GGN (GGN: 2,87	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję: UPA 15 i PBO podawane było doustnie w tabletkach o takim samym wyglądzie	cały personel badania: sponsor i personel ośrodków pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję: UPA 15 i PBO podawane było doustnie w tabletkach o takim samym wyglądzie	<ul style="list-style-type: none"> badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję: UPA 15 i PBO podawane było doustnie w tabletkach o takim samym wyglądzie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Randomizacja ¹	Zaślepienie ²		oceny wyników
			pacjentów	personelu medycznego	
		mg/l) i region geograficzny USA i Kanada, Japonia, reszta świata			<ul style="list-style-type: none"> ocena MRI została przeprowadzona niezależnie przez dwóch badaczy, zaślepionych na przydział leczenia i kolejność czasową wykonania MRI. Rozbieżności wyników rozwiązano przez ocenę MRI trzeciego badacza, nieposiadającego informacji o pozostałych wynikach
	ASCEND	randomizacja w stosunku 2:1 do grup ETA 50 QW:SSZ przy użyciu generowanego komputerowo schematu	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, leki podawano w identycznych wstrzyknięciach i tabletkach	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i>)	badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, leki podawano w identycznych wstrzyknięciach i tabletkach
	ASSERT	randomizacja w stosunku 3:8 do grup PBO:IFX 5 wykorzystująca adaptacyjny przydział leczenia (z ang. <i>Adaptive treatment allocation</i>), z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: ośrodek badawczy i stężenie CRP: GGN vs 3≥ GGN	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, leki podawano w identycznej postaci białego proszku do wstrzyknięć, badanie określono jako <i>double-blind</i>	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i>)	badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, leki podawano w identycznej postaci białego proszku do wstrzyknięć, badanie określono jako <i>double-blind</i>
TNFi	ATLAS	randomizacja w stosunku 2:1 do grup ADA 40:PBO	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i>)	badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
	Bao 2014	randomizacja w stosunku 1:1 do grup PBO: GOL 50 metodą bloków randomizacyjnych (z ang. <i>Block methodology</i>), z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: ośrodek badawczy i stężenie CRP w trakcie skriningu ≥ 15 mg/l vs < 15 mg/l	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i> ocenę punktów końcowych związanych z układem mięśniowo-szkieletowym przeprowadzały niezależnie osoby doświadczone w wykonywaniu ocen ZZSK przeszkolone przez sponsora badania; nie miały one dostępu do żadnych innych danych dotyczących pacjenta i badania

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Randomizacja ¹		Zaślepienie ²	
			pacjentów	personelu medycznego	oceny wyników
	<i>Barkham 2010</i>	randomizacja w stosunku 1:1 do grup ETA 25 Q2W:PBO	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i> dodatkowo monitor medyczny ośrodka badawczego (z ang. <i>site monitor</i>) pozostawał zaślepiony na stosowaną interwencję
	<i>Braun 2002</i>	randomizacja w stosunku 1:1 do grup IFX 5:PBO, przy użyciu komputerowo generowanych losowych numerów, w 4 blokach dla każdego ośrodka badawczego, bez dodatkowych czynników stratyfikacji	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, przygotowany lek nie był oznakowany	po poinformowaniu listownym niezależny farmaceuta przygotowywał lek, który nie był oznakowany	badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, otrzymywali oni faksem informację o przydzielonym numerze pacjenta, natomiast ta informacja pozostawała w zapieczętowanej kopercie, która mogła zostać otwarta tylko w przypadku wystąpienia SAEs
	<i>Calin 2004</i>	randomizacja w stosunku 1:1 do grup: ETA 25 Q2W: PBO, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: dodatkowe leczenie LMPCh na początku badania	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, leki o identycznym wyglądzie dostarczano w identycznych opakowaniach, badanie określono jako <i>double-blind</i>	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i>)	badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, leki o identycznym wyglądzie dostarczano w identycznych opakowaniach, badanie określono jako <i>double-blind</i>
	<i>Enbrel AS (Davis 2003)</i>	randomizacja w stosunku 1:1 do grup: ETA 25 Q2W:PBO, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: dodatkowe leczenie LMPCh podczas przydziału do leczenia,	pacjenci pozostawali zaślepieni na randomizację i stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>	osoby oceniające wyniki, personel ośrodka badawczego i sponsor pozostawali zaślepieni na randomizację i stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>	<ul style="list-style-type: none"> badacze, osoby oceniające wyniki, personel ośrodka badawczego i sponsor pozostawali zaślepieni na randomizację i stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i> dodatkowo osoby nie zaangażowane w opiekę nad pacjentem (z ang. <i>not otherwise involved in study-related patient care</i>), które oceniały wyniki skuteczności nie zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>Non-patient-reported efficacy</i>)

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Randomizacja ¹	Zaślepienie ²		
			pacjentów	personelu medycznego	oceny wyników
					<i>measures</i>) pozostawały zaślepienie na stosowaną interwencję
	<i>van der Heijde 2006a</i>	randomizacja w stosunku 3:3:1 do grup: ETA 50 QW:ETA 25 Q2W:PBO	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i>)	badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
	<i>Giardina 2010</i>	randomizacja w stosunku 1:1 do grup: ETA 50 QW: IFX 5	nie dotyczy – badanie określono jako <i>open label</i>		
	<i>GO-RAISE</i>	randomizacja w stosunku 1:1,8:1,8 do grup PBO:GOL 50: GOL 100, przy użyciu systemu IVRS, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: ośrodek badawczy i stężenie CRP ($\leq 1,5$ mg/dl vs $> 1,5$ mg/dl)	w celu utrzymania zaślepienia pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> ▪ z grupy GOL 50 otrzymywali GOL 50 w 0,5 ml strzykawkach i PBO w 1,0 ml strzykawkach ▪ z grupy GOL 100 otrzymywali GOL 100 w 1,0 ml strzykawkach i PBO w 0,5 ml strzykawkach ▪ z grupy PBO otrzymywali PBO w dwóch strzykawkach: 1,0 ml i 0,5 ml 	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i>)	badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
	<i>Gorman 2002</i>	randomizacja w stosunku 1:1 do grup ETA 25 Q2W:PBO	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i>)	badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
	<i>Hu 2012</i>	w stosunku 1:1 do grup: ADA 40 vs PBO	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i> ▪ ocena MRI została przeprowadzona przez dwóch niezależnych badaczy, zaślepionych na dane identyfikacyjne pacjentów
	<i>Huang 2014</i>	randomizacja w stosunku 2:1 do grup ADA 40:PBO, przy wykorzystaniu system IVRS/IWBS	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>	osoby nadzorujące przebieg badania (ang. <i>overseers</i>), badacze oraz pracownicy ośrodków badawczych	badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Randomizacja ¹	Zaślepienie ²		
			pacjentów	personelu medycznego	oceny wyników
				pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>	
	Lambert 2007	randomizacja w stosunku 1:1 do grup ADA 40:PBO	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i> ocena MRI została przeprowadzona przez dwóch niezależnych wykwalifikowanych, przeszkolonych radiologów, którzy pozostawali zaślepieni na dane pacjentów, leczenie i czas wykonania MRI
	RAPID-axSpA	randomizacja w stosunku 1:1:1 do grup: PBO:CERT 400:CERT 200 przy wykorzystaniu systemu IVRS/IWRS, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: ośrodek badawczy, kryteria mNY oraz wcześniejsze leczenie TNFi	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, w celu utrzymania zaślepienia otrzymywali CERT lub PBO co 2 tyg., badanie określono jako <i>double-blind</i>	CERT 200, CERT 400 i PBO w napełnionych ampułkostrzykawkach były podawane przez niez zaślepionych pracowników ośrodka badawczego	badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
	COAST-V	randomizacja w stosunku 1:1:1:1 do grup: IXE 80 Q2W:IXE 80 Q4W:ADA 40:PBO przy wykorzystaniu komputerowo generowanej losowo sekwencji systemu IWRS, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: kraj, stężenie CRP (≤ 5 mg/l vs > 5 mg/l)	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i> badanie określono jako <i>double-dummy</i> - zarówno IXE 80 jak i ADA 40 miało swoje identycznie wyglądające PBO, natomiast IXE 80 i ADA 40 różniły się w wyglądzie w celu utrzymania zaślepienia wszyscy pacjenci otrzymali taką samą liczbę wstrzyknięć leku i PBO 	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i> ocena MRI została przeprowadzona przez dwóch badaczy centralnych zaślepionych na stosowaną interwencję I czas wykonania MRI
IL-17i	COAST-W	randomizacja w stosunku 1:1:1 do grup: IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs PBO przy wykorzystaniu komputerowo generowanej	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo w badaniu podano, że	personel ośrodków badawczych i pracownicy sponsora pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję	badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Randomizacja ¹	Zaślepienie ²		
			pacjentów	personelu medycznego	oceny wyników
		losowo sekwencji systemu IWRS dodatkowo potwierdzonego przez personel ośrodków badawczych przez podanie numeru na opakowaniu badanego leku, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: kraj, stężenie CRP (≤ 5 lub >5 mg/litr) podczas skriningu oraz liczba stosowanych TNFi (1 lub 2)	pacjenci otrzymywali taką samą liczbę wstrzyknień z taką samą częstotliwością niezależnie od przydzielonej grupy		
	MEASURE 2	randomizacja w stosunku 1:1:1 do grup SEC 150:SEC 75:PBO przy wykorzystaniu automatycznego, losowego przypisania numerów pacjentów do numerów randomizacyjnych i unikalnej numeracji leków przygotowywanych dla każdego pacjenta, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF (brak leczenia inhibitorami TNF – vs nieadekwatna odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF)	pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, SEC i PBO podawano w identycznych ampułkostrzykawkach dostarczonych przez sponsora	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, SEC i PBO podawano w identycznych ampułkostrzykawkach dostarczonych przez sponsora analitycy danych pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję od czasu randomizacji do 52 tyg. badania (analiza <i>interim</i>)
	MEASURE 4	randomizacja w stosunku 1:1:1 do grup SEC 150 z dawką nasycającą:SEC 150 bez dawki nasycającej:PBO, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF (brak leczenia inhibitorami TNF vs nieadekwatna odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF)	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i> dodatkowo w fazie <i>open-label</i> pacjenci pozostawali zaślepieni na pierwotny przydział (z ang. <i>original group assignment</i>) 	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double blind</i> dodatkowo w fazie <i>open - label</i> pacjenci pozostawali zaślepieni na pierwotny przydział (ang. <i>Original group assignment</i>)
	MEASURE 5	randomizacja w stosunku 2:1 do grup SEC 150:PBO przy wykorzystaniu systemu IRT, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: region (Chiny vs inne regiony)	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie opisano jako <i>double-blind</i> dodatkowo w fazie <i>open-label</i> pacjenci pozostawali zaślepieni na przydział podczas randomizacji (z 	<ul style="list-style-type: none"> pracownicy ośrodków badawczych pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie opisano jako <i>double-blind</i> dodatkowo w fazie <i>open label</i> pracownicy 	<ul style="list-style-type: none"> badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie opisano jako <i>double-blind</i> dodatkowo w fazie <i>open label</i> badacze pozostawali zaślepieni na przydział podczas randomizacji

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Randomizacja ¹		Zaślepienie ²	
			pacjentów	personelu medycznego	oceny wyników
			ang. <i>treatment group assigned at randomization</i>)	ośrodków badawczych pozostawali zaślepieni na przydział podczas randomizacji (ang. <i>Treatment group assignment at randomization</i>)	(ang. <i>Treatment group assigned at randomization</i>)

IRT – z ang. *interactive response technology*; IWBS – z ang. *interactive web-based response system*; IVRS – z ang. *interactive voice response system*;

1 dotyczy pierwszego z przeprowadzonym procesów randomizacji w przypadku badań, gdzie przeprowadzana była re-randomizacja;

2 dotyczy podwójnie zaślepionej fazy badania (*double-blind*) w przypadku badań, gdzie były także fazy *open label*;

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

W większości badań włączonych do porównania pośredniego zawarto informację o stratyfikacji w trakcie randomizacji ze względu na określone czynniki (wyjątek stanowiły próby *van der Heijde 2017*, *ASCEND*, *ATLAS*, *Barkham 2010*, *van der Heijde 2006a*, *Gorman 2002*, *Hu 2012*, *Huang 2014*, *Lambert 2007*). Najczęstszym czynnikiem stratyfikacyjnym był kraj/ośrodek (badania *SELECT-AXIS 1*, *ASSERT*, *Bao 2014*, *GO-RAISE*, *RAPID-axSpA*, *COAST-V*, *RAPID-axSpA*, *COAST-V*, *COAST-W*, *MEASURE 5*), wynik CRP (próby *SELECT-AXIS 1*, *ASSERT*, *Bao 2014*, *GO-RAISE*, *COAST-V* i *COAST-W*) i uprzednio stosowane przez chorych leczenie –LMPCh i/lub TNFi (badania *Deodhar 2021* [oba rodzaje leczenia], *RAPID-axSpA*, *COAST-W*, *MEASURE 2*, *MEASURE 4* [wyłącznie TNFi], *Calin 2004*, *Enbrel AS* [wyłącznie LMPCh]). Inne stosowane czynniki stratyfikacji obejmowały kryteria mNY (wyłącznie w badaniu *RAPID-axSpA*). Czynniki stratyfikacyjne uwzględnione w poszczególnych badaniach podczas randomizacji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania: *Deodhar 2021*, *van der Heijde 2017*, *SELECT-AXIS 1*, *ASCEND*, *ASSERT*, *ATLAS*, *Bao 2014*, *Barkham 2010*, *Braun 2002*, *Calin 2004*, *Enbrel AS*, *van der Heijde 2006a*, *Giardina 2010*, *GO-RAISE*, *Gorman 2002*, *Hu 2012*, *Huang 2014*, *Lambert 2007*, *RAPID-axSpA*, *COAST-V*, *COAST-W*, *MEASURE 2*, *MEASURE 4*, *MEASURE 5*.

Klasa leków	Badanie	Stężenie CRP	Wcześniejsze leczenie		Kraj/ośrodek	Inne
			LMPCh	TNFi		
	<i>Deodhar 2021</i>		✓	✓		
JAK	<i>van der Heijde 2017</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>SELECT-AXIS 1</i>	✓			✓	
	<i>ASCEND</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>ASSERT</i>	✓			✓	
	<i>ATLAS</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>Bao 2014</i>	✓			✓	
	<i>Barkham 2010</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>Braun 2002</i>					
	<i>Calin 2004</i>		✓			
TNF	<i>Enbrel AS</i>		✓			
	<i>van der Heijde 2006a</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>Giardina 2010</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>GO-RAISE</i>	✓			✓	
	<i>Gorman 2002</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>Hu 2012</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>Huang 2014</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>Lambert 2007</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Klasa leków	Badanie	Stężenie CRP	Wcześniejsze leczenie		Kraj/ośrodek	Inne
			LMPCh	TNFi		
	<i>RAPID-axSpA</i>			✓	✓	Kryteria mNY
	<i>COAST-V</i>	✓			✓	
	<i>COAST-W</i>	✓		✓	✓	
IL-17	<i>MEASURE 2</i>			✓		
	<i>MEASURE 4</i>			✓		
	<i>MEASURE 5</i>				✓	

Podsumowanie informacji dotyczących okresu obserwacji oraz zasad zmiany interwencji we włączonych próbach klinicznych przedstawia tabela poniżej. W większości badań (z wyjątkiem prób *van der Heijde 2017*, *SELECT-AXIS 1*, *ASCEND*, *ASSERT*, *Barkham 2010*, *Braun 2002*, *Calin 2004*, *Enbrel AS*, *van der Heijde 2006a*, *Giardina 2010*) chorzy mieli możliwość, dopuszczonej protokołem, zmiany stosowanego leczenia (w części publikacji określanej jako „*early escape*”), w celu szybszego otrzymania aktywnego leczenia w przypadku chorych z grup PBO lub w przypadku pacjentów z ramion interwencji leczenia aktywnego w wyższej dawce (badania *GO-RAISE* i *RAPID-axSpA*). W badaniach *ATLAS*, *Boa 2014*, *GO-RAISE*, *Lambert 2007* i *RAPID-axSpA* możliwość ta była dostępna dla chorych z brakiem/niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (*non-responders/inadequate response*) – wg kryteriów ASAS20 (*ATLAS*, *Lambert 2007*, *RAPID-axSpA*) lub $\geq 20\%$ poprawy wyniku oceny całkowitego bólu pleców i porannej sztywności w porównaniu do wartości (*Boa 2014*, *GO-RAISE*). W pozostałych badaniach nie sformułowano takiego warunku zmiany terapii. Dla wszystkich badań okresy odcięcia danych dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim uwzględniały wyłącznie ocenę pacjentów przed możliwością zmiany interwencji.

Dodatkowo, w próbach *ATLAS* i *Lambert 2007* po 24 tygodniu wszyscy pacjenci znajdujący się w badaniu z grupy PBO rozpoczęli terapię ADA 40, a w próbie *Bao 2014* GOL 50, bez zaślepienia. W próbie *Deodhar 2022* po 16 tygodniu wszyscy pacjenci znajdujący się w badaniu rozpoczęli terapię TOF 5 bez zaślepienia, w próbie *Gorman 2002* wszyscy chorzy rozpoczęli leczenie ETA 25 Q2W bez zaślepienia, a w badaniach *COAST-V* i *COAST-W* wszyscy pacjenci otrzymywali IXE 80 Q2W lub IXE 80 Q4W. W badaniach *MEASURE 2*, *MEASURE 4* i *MEASURE 5* po 16 tygodniu wszystkim pacjentom podawano SEC 75 (*MEASURE 2*) lub SEC 150 (*MEASURE 2*, *MEASURE 4*, *MEASURE 5*). Podobnie w próbach *Hu 2012* i *Huang 2014* w 12 tygodniu wszyscy pacjenci pozostający w badaniu rozpoczęli terapię ADA 40 bez zaślepienia. W badaniu *SELECT-AXIS 1* po zakończeniu 14-tygodniowego okresu z zaślepieniem pacjenci mieli możliwość kontynuacji leczenia UPA 15 bez zaślepienia (z ang. *open-label extension*).

Głównym punktem końcowym w większości z uwzględnionych w porównaniu pośrednim badań była odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS20 lub ASAS40. Wyjątek stanowiły próby *Giardina 2010* i *Hu 2012*, w których oceniano różne punkty końcowe (w tym odpowiedź wg kryteriów ASAS), jednak w publikacjach do tych badań nie określono, która z ocen stanowiła główny punkt końcowy. Okres obserwacji dla odciążenia danych dla głównych punktów końcowych we włączonych próbach mieścił się w zakresie od 12 do 24 tygodni.

Tabela 45. Okres obserwacji oraz zasady zmiany interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

Klasa leków	Badanie	Zmiana interwencji	Kryteria zmiany interwencji	Udział pacjentów zmieniających interwencję, liczba pacjentów n (%)	Odcięcie danych dla głównego punktu końcowego	Całkowity okres badania
	<i>Deodhar 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> w 16 tyg. wszyscy chorzy → TOF 5 bez zaślepienia 	nd.	<ul style="list-style-type: none"> po zniesieniu zaślepienia: <ul style="list-style-type: none"> – TOF 5: 118 (88,1%*) – PBO → TOF 5: 122 (89,7%*) 	16 tydzień (ASAS20)	48 tygodni: <ul style="list-style-type: none"> tygodnie 0-16 – zaślepiena faza badania tygodnie 16-48 – otwarta faza badania wszyscy pacjenci otrzymywali TOF 5
JAKi	<i>van der Heijde 2017</i>	–	–	–	12 tydzień (ASAS20)	16 tygodni <ul style="list-style-type: none"> tygodnie 0-12 – zaślepiena faza badania dotatkowo 4 tygodniowy okres obserwacji bez aktywnego leczenia
	<i>SELECT-AXIS 1</i>	<ul style="list-style-type: none"> w 14 tyg. wszyscy chorzy → UPA 15 bez zaślepienia (z ang. <i>open-label extension</i>) 	nd.	–	14 tydzień (ASAS40)	90 tygodni <ul style="list-style-type: none"> tygodnie 0-14 – zaślepiena faza badania tygodnie 15-90 – otwarta faza badania
	<i>ASCEND</i>	–	–	–	16 tydzień (ASAS20)	16 tygodni
	<i>ASSERT</i>	–	–	–	24 tydzień (ASAS20)	24 tygodnie
TNFi	<i>ATLAS</i>	<ul style="list-style-type: none"> w tyg. 12, 16 lub 20 PBO → ADA 40 w 24 tyg. wszyscy chorzy PBO → ADA 40 bez zaślepienia 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z grupy PBO, którzy nie uzyskali 20% odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS20 mogli skorzystać z opcji <i>early escape</i> nd. 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Early escape</i> – 12 tydzień: <ul style="list-style-type: none"> – PBO → ADA 40: 55 (51,4%) – ADA 40: 54 (26,0%) <i>Early escape</i> – 24 tydzień: <ul style="list-style-type: none"> – PBO → ADA 40: 74 (69,2%) 	12 tydzień (ASAS20)	104 tygodnie: <ul style="list-style-type: none"> 24 tygodnie – zaślepiena faza badań 80 tygodni – otwarta faza badań – wszyscy pacjenci mogli otrzymać ADA 40

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Zmiana interwencji	Kryteria zmiany interwencji	Udział pacjentów zmieniających interwencję, liczba pacjentów n (%)	Odcięcie danych dla głównego punktu końcowego	Całkowity okres badania
				– ADA 40: 81 (38,9%)		
	<i>Bao 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w 16 tyg. PBO → GOL 50 ▪ w 24 tyg. wszyscy chorzy PBO → GOL 50 (ang. <i>crossed over</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nieadekwatna odpowiedź na leczenie zdef. jako < 20% poprawa w porównaniu do wartości wyjściowej całkowitego bólu pleców i porannej sztywności rozpoczęli podwójnie zaślepioną fazę badania <i>early escape</i> ▪ nd. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Early escape</i> – 16 tydzień: PBO → GOL 50: 61 (58,1%*) ▪ <i>Crossover</i> w 24 tyg. PBO → GOL 50: 44 (41,9%*) 	14 tydzień (ASAS20)	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> ▪ 24 tygodnie – zaślepiona faza badania
	<i>Barkham 2010</i>	–	–	–	12 tydzień (AS-WIS)	12 tygodni
	<i>Braun 2002</i>	–	–	–	12 tydzień (BASDAI)	12 tygodni
	<i>Calin 2004</i>	–	–	–	12 tydzień (ASAS20)	12 tygodni
	<i>Enbrel AS</i>	–	–	–	12 tydzień (ASAS20), w przypadku istotnych statystycznie różnic w 12 tyg., dodatkowa ocena w 24 tyg.	24 tygodnie
	<i>van der Heijde 2006a</i>	–	–	–	12 tydzień (ASAS20)	12 tygodni
	<i>Giardina 2010</i>	–	–	–	12 tydzień (ASAS20, ASAS40, BASDAI, BASFI) - w badaniu nie określono, który punkt był głównym	104 tygodnie
	<i>GO-RAISE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w 16 tyg. PBO → GOL 50 lub GOL 50 → GOL 100 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nieadekwatna odpowiedź na leczenie zdef. jako < 20% poprawa w porównaniu do wartości wyjściowej całkowitego bólu pleców i porannej sztywności 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w 16 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> – PBO → GOL 50: 41 (52,6%*) – GOL 50 → GOL 100: 25 (18,1%*) 	14 tydzień (ASAS20)	24 tygodnie
	<i>Gorman 2002</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w 16 tyg. wszyscy chorzy → ETA 25 Q2W bez zaślepienia 	nd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ po zniesieniu zaślepienia: <ul style="list-style-type: none"> – PBO → ETA25 Q2W: 18 (90,0%*) 	16 tydzień (ASAS20)	40 tygodni

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Zmiana interwencji	Kryteria zmiany interwencji	Udział pacjentów zmieniających interwencję, liczba pacjentów n (%)	Odcięcie danych dla głównego punktu końcowego	Całkowity okres badania
				– ETA25 Q2W: 19 (95,0%*)		
	<i>Hu 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w 12 tyg. wszyscy chorzy → ADA 40 bez zaślepienia 	nd.	po zniesieniu zaślepienia: – PBO → ADA 40: 20 (100%*) ¹	12 i 14 tydzień (BASDAI, BASFI, CRP, ASDAS, stężenie DKK 1 w surowicy krwi i MRI kręgosłupa oraz stawów krzyżowo-biodrowych), 24 tydzień (BASDAI, BASFI, CRP i ASDAS) - w badaniu nie określono, który punkt był głównym	24 tygodnie
	<i>Huang 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w 12 tyg. wszyscy chorzy → ADA 40 bez zaślepienia 	nd.	po zniesieniu zaślepienia: – PBO → ADA 40: 113 (98,3%*) – ADA 40: 224 (97,8%*)	12 tydzień (ASAS20)	24 tygodnie
	<i>Lambert 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w tyg. 12 lub 16 lub 20 PBO → ADA 40 ▪ w 24 tyg. wszyscy chorzy → ADA 40 bez zaślepienia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nieadekwatna odpowiedź na leczenie zdef. jako < 20% odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS20 (<i>early escape</i>) ▪ nd. 	W badaniu <i>Lambert 2007</i> podano, że w 24 tyg. badania wszyscy pacjenci otrzymali ADA 40 w ramach otwartej fazy badania (<i>open-label</i>), przy czym dodatkowo w tyg. 12 lub 16 lub 20 pacjenci z grupy PBO mogli skorzystać z opcji <i>early escape</i> i otrzymać ADA 40 – nie przedstawiono jednak szczegółowych danych dotyczących udziału pacjentów zmieniających interwencję	12 tydzień (ASAS20)	5 lat <ul style="list-style-type: none"> ▪ tygodnie 0-24 – zaślepiena faza badania ▪ od 24 tyg. do 5 roku – otwarta faza badania
	<i>RAPID-axSpA</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w 16 tyg. PBO → CERT 200 lub PBO → CERT 400 ▪ w 24 tyg. wszyscy chorzy → CERT 200 lub CERT 400, przy czym 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nieadekwatna odpowiedź na leczenie zdef. jako < 20% odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS20 w 14 i 16 tygodniu 	<i>Early escape:</i> – PBO → CERT 200: 27 (25,2%*) – PBO → CERT 400: 29 (27,1%*)	12 tydzień (ASAS20)	204 tygodnie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Zmiana interwencji	Kryteria zmiany interwencji	Udział pacjentów zmieniających interwencję, liczba pacjentów n (%)	Odcięcie danych dla głównego punktu końcowego	Całkowity okres badania
		do 48 tyg. <i>dose – blind</i> , a potem <i>open label</i>				
	COAST-V	<ul style="list-style-type: none"> w 16 tyg. PBO → IXE 80 Q2W lub PBO → IXE 80 Q4W oraz ADA 40 → IXE 80 Q2W lub ADA 40 → IXE 80 Q4W 	<ul style="list-style-type: none"> w 16 tygodniu pacjenci rozpoczęli wydłużoną fazę badania (ang. <i>extended treatment period</i>)- tygodnie 16-52 – zmiana interwencji nie była związana z oceną odpowiedzi na leczenie 	Rozszerzone badanie: <ul style="list-style-type: none"> PBO → IXE 80 Q2W lub PBO → IXE 80 Q4W: 86 (98,9%*) ADA 40 → IXE 80 Q2W lub IXE Q4W: 88 (97,8%*) 	16 tydzień (ASAS40)	3 lata <ul style="list-style-type: none"> 1 rok – zaślepiena faza badania 2 lata – opcjonalne rozszerzone badanie (ang. <i>Extension study</i>)
IL-17i	COAST-W	<ul style="list-style-type: none"> w 16 tyg. PBO → IXE 80 Q2W lub PBO → IXE 80 Q4W 	<ul style="list-style-type: none"> w 16 tygodniu pacjenci rozpoczęli wydłużoną fazę badania (ang. <i>extended treatment period</i>)- tygodnie 16-52 – zmiana interwencji nie była związana z oceną odpowiedzi na leczenie 	<ul style="list-style-type: none"> Rozszerzone badanie: w badaniu podano, że 16 tydzień badania ukończyło 93 pacjentów z grupy PBO, 90 pacjentów z grupy IXE 80 Q2W i 99 z grupy IXE 80 Q4W (łącznie 282 pacjentów [89,2%*]) – nie przedstawiono szczegółowej liczby pacjentów poddanych ponownej randomizacji 	16 tydzień (ASAS40)	3 lata <ul style="list-style-type: none"> tygodnie 0-16 – zaślepiena faza badania tygodnie 16-52 – ambulatoryjne badanie kliniczne (ang. <i>Outpatient clinical trial</i>) 2 lata – opcjonalne rozszerzone badanie (ang. <i>Extension study</i>)
			<i>Cross over</i>			
	MEASURE 2	<ul style="list-style-type: none"> w 16 tyg. re-R PBO → SEC 75 lub PBO → SEC 150 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z grupy PBO otrzymali aktywne leczenie SEC 75 lub SEC 150 w 16 tyg. dla pacjentów bez odpowiedzi na PBO lub w 24 tyg. dla pacjentów z odpowiedzią na PBO – zmiana interwencji nie była związana z oceną odpowiedzi na leczenie 	re-R: <ul style="list-style-type: none"> PBO → SEC 75: 32 (43,2%*) PBO → SEC 150: 34 (45,9%*) 	16 tydzień (ASAS20)	256 tygodni
	MEASURE 4	<ul style="list-style-type: none"> w 16 tyg. PBO → SEC 150 bez zaślepienia 	nd.	po zniesieniu zaślepienia: <ul style="list-style-type: none"> SEC 150 z dawką nasycającą: 96 (84,2%*) 	16 tydzień (ASAS20)	104 tygodnie (2 lata)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Zmiana interwencji	Kryteria zmiany interwencji	Udział pacjentów zmieniających interwencję, liczba pacjentów n (%)	Odcięcie danych dla głównego punktu końcowego	Całkowity okres badania
				<ul style="list-style-type: none"> - SEC 150 bez dawki nasycającej: 96 (82,1%*) - PBO → SEC 150: 113 (96,6%*) 		
	MEASURE 5	▪ w 16 tyg. PBO → SEC 150 bez zaślepienia	nd.	po zniesieniu zaślepienia: <ul style="list-style-type: none"> - SEC 150: 298 (97,7%*) - PBO → SEC 150: 149 (97,4%*) 	16 tydzień (ASAS20)	52 tygodnie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ tygodnie: 0-16: zaślepiena faza badania ▪ tygodnie 16-52 – otwarta faza badania

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 W badaniu *Hu 2012* podano, że wszyscy pacjenci w 12 tyg. otrzymali ADA 40 w ramach otwartej fazy badania (*open-label*) – nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących udziału pacjentów zmieniających interwencję, w związku z czym przyjęto, że byli to wszyscy pacjenci.

Tabela 46. Okres odcięcia danych dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

Klasa leków	Badanie	Zmiana interwencji po tygodniu	Odcięcie danych dla oceny [tygodnie]											
			ASAS20	ASAS40	ASAS 5/6	ASDAS	hsCRP	ASQoL	SF-36 PSC	BASMI	BASFI	BASDAI	BASDAI 50	AEs
	<i>Deodhar 2021</i>	▪ w 16 tyg. – zniesienie zaślepienia	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
JAKi	<i>van der Heijde 2017</i>	–	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	<i>SELECT-AXIS 1</i>	–	14	14		14	CRP: 14	14		14	14	14	14	14
	<i>ASCEND</i>	–	16	16	16		CRP: 16			16	16	16		16
TNFi	<i>ASSERT</i>	–	24	24	24		CRP: 24		24	24	24	24		24
	<i>ATLAS</i>	▪ w 12, 16, 20 tyg. PBO → ADA 40	12	12	12					12	12	12	12	24

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Zmiana interwencji po tygodniu	Odcięcie danych dla oceny [tygodnie]													
			ASAS20	ASAS40	ASAS 5/6	ASDAS	hsCRP	ASQoL	SF-36 PSC	BASMI	BASFI	BASDAI	BASDAI 50	AEs		
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ w 24 tyg. wszyscy chorzy PBO → ADA 40 – zniesienie zaślepienia 														
	<i>Bao 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w 16 tyg. PBO → GOL 50 ▪ w 24 tyg. wszyscy chorzy PBO → GOL 50 (ang. <i>crossed over</i>) 	14	14	14					14	14	14	14	14	24	
	<i>Barkham 2010</i>	–						12				14	14	14	14	
	<i>Braun 2002</i>	–	12									12	12	12	12	
	<i>Calin 2004</i>	–	12									12	12		12	
	<i>Enbrel AS</i>	–	12, 24					CRP: 24				24	24		24	
	<i>van der Heijde 2006a</i>	–	12	12	12								12		12	
	<i>Giardina 2010</i>	–	12, 24, 36, 48, 96, 104	12, 24, 36, 48, 96, 104								12, 24, 36, 48, 96, 104	12, 24, 36, 48, 96, 104		104	
	<i>GO-RAISE</i>	▪ w 16 tyg.	14	14	14						14	14	14	14	14	24
	<i>Gorman 2002</i>	▪ w 16 tyg. – zniesienie zaślepienia	16					CRP: 16								16
	<i>Hu 2012</i>	▪ w 12 tyg. – zniesienie zaślepienia				12		CRP: 12				12	12			
	<i>Huang 2014</i>	▪ w 12 tyg. – zniesienie zaślepienia	12	12	12	12		12			12	BASMI _{lin} : 12	12	12	12	12

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Zmiana interwencji po tygodniu	Odcięcie danych dla oceny [tygodnie]												
			ASAS20	ASAS40	ASAS 5/6	ASDAS	hsCRP	ASQoL	SF-36 PSC	BASMI	BASFI	BASDAI	BASDAI 50	AEs	
	<i>Lambert 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> w 12, 16 lub 20 tyg. PBO → ADA 40 w 24 tyg. wszyscy chorzy → ADA 40 – zniesienie zaślepienia 	12	12	12		CRP: 12			12	12	12			
	<i>RAPID-axSpA</i>	<ul style="list-style-type: none"> w 16 tyg. PBO → CERT 200 lub PBO → CERT 400 w 24 tyg. wszyscy chorzy → CERT 200 lub CERT 400, przy czym do 48 tyg. <i>dose – blind</i>, a potem <i>open label</i> 	12	12	12	12	CRP: 12				12	12	12	12	24
	<i>COAST-V</i>	<ul style="list-style-type: none"> w 16 tyg. 	16	16		16	CRP: 16			16			16	16	
	<i>COAST-W</i>	<ul style="list-style-type: none"> w 16 tyg. 	16	16		16	CRP: 16			16		16	16	16	
	<i>MEASURE 2</i>	<ul style="list-style-type: none"> w 16 tyg. 	16	16	16		16	16	16			16		16	
IL-17i	<i>MEASURE 4</i>	<ul style="list-style-type: none"> w 16 tyg. – zniesienie zaślepienia 	16	16	16		16	16	16			16		16	
	<i>MEASURE 5</i>	<ul style="list-style-type: none"> w 16 tyg. – zniesienie zaślepienia 	16	16	16		16	16	16			16		16	

1 Ból ciała (ang. *Bodily pain*).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

W większości badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej pełny okres obserwacji zgodnie z przydziałem leczenia w momencie randomizacji ukończyła zdecydowana większość (od 86% do 99%) pacjentów poddanych randomizacji do grup leczenia aktywnego.

Przyczyny wykluczenia z badań i przerywania leczenia były na ogół zrównoważone pomiędzy porównywanymi grupami.

W tabeli oraz na wykresie poniżej przedstawiono informacje na temat odsetka osób, które ukończyły pełen okres oceny dla głównego punktu końcowego w analizowanych badaniach.

Tabela 47. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

Klasa leków	Badanie	Grupa	Włączenie do badania	R	Podanie leczenia	Zmiana interwencji				Przedwczesne zakończenie leczenia						
						Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	z powodu	liczba (%) pacjentów	Ogółem	AEs	Niewystarczająca skuteczność	Utrata z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Inne	Ukończenie okresu leczenia [^]
JAKi	<i>Deodhar 2021</i>	PBO	270	136	136 (100,0%)	136 (100,0%)	136 (100,0%)	zniesienie zaślepienia	122 (89,7%*)	5 (3,7%*)	1 (0,7%*)	2 (1,5%*)	1 (0,7%*)	1 (0,7%*)	0 (0,0%*)	131 (96,3%*)
		TOF 5		134	133 (99,3%)	133 (99,3%)	133 (99,3%)		118 (89,7%*)	4 (3,0%*)	3 (2,2%*)	1 (0,7%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	129 (96,3%*)
	<i>van der Heijde 2017</i>	PBO	208	52	51 (98,1%)	51 (98,1%)	51 (98,1%)	nd.	4 (7,7%*)	2 (3,8%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	1 (1,9%*)	1 (1,9%*) ²	196 (94,2%*) ³	
		TOF 5	208	52	52 (100,0%)	52 (100,0%)	52 (100,0%)	nd.	1 (1,9%*)	1 (1,9%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	196 (94,2%*) ³	
	<i>SELECT-AXIS 1</i>	PBO	187	94	94 (100,0%)	94 (100,0%)	94 (100,0%)	zniesienie zaślepienia	bd. ⁴	5 (5,3%*)	3 (3,2%*)	0 (0,0%*)	1 (1,1%*)	1 (1,1%*)	0 (0,0%*)	89 (94,7%*)
		UPA 15		93	93 (100,0%)	93 (100,0%)	93 (100,0%)			4 (4,3%*)	2 (2,2%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	2 (2,2%*)	0 (0,0%*)	89 (95,7%*)
TNFi	<i>ASCEND</i>	SSZ	566	187	187 (100,0%)	187 (100,0%)	187 (100,0%)	nd.	19 (10,2%*)	12 (6,4%*)	2 (1,1%*)	1 (0,5%*)	2 (1,1%*) ⁵	2 (1,1%*)	168 (89,8%*)	
		ETA 25 Q2W		379	379 (100,0%)	379 (100,0%)	379 (100,0%)		26 (6,9%*)	15 (4,0%*)	4 (1,1%*)	3 (0,8%*)	3 (0,8%*) ⁶	1 (0,3%*)	353 (93,1%*)	
	<i>ASSERT</i>	PBO	279	78	76 (97,4%)	76 (97,4%)	76 (97,4%)	nd.	2 (2,6%*)	1 (1,3%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	1 (1,3%*)	0 (0,0%*)	75 (96,2%*)	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Włączenie do badania	R	Podanie leczenia	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Zmiana interwencji		Przedwczesne zakończenie leczenia					Ukończenie okresu leczenia [^]	
								z powodu	liczba (%) pacjentów	Ogółem	AEs	Niewystarczająca skuteczność	Utrata z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu		Inne
		IFX 5		201	201 (100,0%)	201 (100,0%)	201 (100,0%)			4 (2,0%*)	2 (1,0%*)	1 (0,5%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	1 (0,5%*)	199 (99,0%*)
	ATLAS	PBO	315	107	107 (100,0%)	107 (100,0%)	107 (100,0%)	early escape	74 (69,2%*)	8 (7,5%*)	2 (1,9%*)	0 (0,0%*)	1 (0,9%*)	1 (0,9%*)	4 (3,7%*) ⁷	101 (94,4%*)
		ADA 40		208	208 (100,0%)	208 (100,0%)	208 (100,0%)		81 (38,9%*)	16 (7,7%*)	5 (2,4%*)	0 (0,0%*)	2 (1,0%*)	5 (2,4%*)	4 (1,9%*) ⁷	195 (93,8%*)
	Bao 2014	PBO	213	105	105 (100,0%)	105 (100,0%)	105 (100,0%)	- early escape - cross- saver	- 61 (58,1%*) - 44 (41,9%*)	4 (3,8%*)	1 (1,0%*)	0 (0,0%*)	3 (2,9%*)	1 (1,0%*)	0 (0,0%*)	101 (96,2%*)
		GOL 50	213	108	108 (100,0%)	108 (100,0%)	108 (100,0%)	nd.		6 (2,9%*)	1 (0,5%*)	1 (0,5%*)	1 (0,5%*)	3 (1,4%*)	1 (0,5%*) ⁸	195 (93,8%*)
	Barkham 2010	PBO	84	39	39 (100,0%)	39 (100,0%)	39 (100,0%)	nd.		0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	39 (100,0%)
		ETA 25 Q2W		45	45 (100,0%)	45 (100,0%)	45 (100,0%)		0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	45 (100,0%*)
	Braun 2002	PBO	70	35	35 (100,0%)	35 (100,0%)	35 (100,0%)	nd.		0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	35 (100,0%*)
		IFX 5		35	34 (97,1%)	34 (97,1%)	34 (97,1%)		1 (2,9%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	1 (2,9%*)	34 (97,1%*)
	Calin 2004	PBO	84	29	29 (100,0%)	29 (100,0%)	29 (100,0%)	nd.		0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	29 (100%*)
		ETA 25 Q2W		45	45 (100,0%)	45 (100,0%)	45 (100,0%)		2 (4,4%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	1 (2,3%*)	0 (0,0%*)	1 (2,3%*)	43 (95,6%*)	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Włączenie do badania	R	Podanie leczenia	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Zmiana interwencji		Przedwczesne zakończenie leczenia					Ukończenie okresu leczenia [^]	
								z powodu	liczba (%) pacjentów	Ogółem	AEs	Niewystarczająca skuteczność	Utrata z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu		Inne
Enbrel AS (Davis 2003)	PBO		139	139 (100,0%)	139 (100,0%)	139 (100,0%)	139 (100,0%)	nd.		19 (13,7%*)	1 (0,7%*)	13 (9,4%*)	1 (0,7%*)	2 (1,4%*)	2 (1,4%*) ⁹	120 (86,3%*)
	ETA		138	138 (100,0%)	138 (100,0%)	138 (100,0%)	138 (100,0%)			12 (8,7%*)	7 (5,1%*)	3 (2,2%*)	2 (1,4%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)
van der Heijde 2006a	PBO			51 (100,0%)	51 (100,0%)	51 (100,0%)	51 (100,0%)	nd.		7 (13,7%*)	0 (0,0%*)	3 (5,9%*)	0 (0,0%*)	2 (3,9%*)	2 (3,9%*)	44 (86,3%*) ¹¹
	ETA 25 Q2W		361 ¹⁰	150 (100,0%)	150 (100,0%)	150 (100,0%)	150 (100,0%)			14 (9,3%*)	8 (5,3%*)	3 (2,0%*)	0 (0,0%*)	1 (0,7%*)	2 (1,3%*)	136 (90,7%*) ¹¹
	ETA 50 QW			155 (100,0%)	155 (100,0%)	155 (100,0%)	155 (100,0%)			14 (9,0%*)	6 (3,9%*)	2 (1,3%*)	2 (1,3%*)	1 (0,6%*)	1 (0,6%*)	141 (91,0%*) ¹¹
Giardina 2010	IFX 5		50	25 (100,0%)	25 (100,0%)	25 (100,0%)	25 (100,0%)	nd.		0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	25 (100,0%*)
	ETA 25 Q2W		50	25 (100,0%)	25 (100,0%)	25 (100,0%)	25 (100,0%)			0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)
GO-RAISE	PBO		78	78 (100,0%)	78 (100,0%)	78 (100,0%)	78 (100,0%)	41 (52,6%*) <i>early escape</i>		2 (2,6%*)	1 (1,3%*)	1 (1,3%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	- Ogółem: 76 (97,4%) - Grupa bez <i>early escape</i> : 35 (44,9%) - Grupa <i>early escape</i> : 41 (52,6%)
	GOL 50		138	138 (100,0%)	137 (99,3%)	138 (100,0%)	138 (100,0%)			25 (18,1%*)	9 (6,5%*)	4 (2,9%*)	1 (0,7%*)	2 (1,4%*)	0 (0,0%*)	2 (1,4%*)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Włączenie do badania	R	Podanie leczenia	Zmiana interwencji				Przedwczesne zakończenie leczenia					Ukończenie okresu leczenia^	
						Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	z powodu	liczba (%) pacjentów	Ogółem	AEs	Niewystarczająca skuteczność	Utrata z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu		Inne
Gorman 2002	PBO			20	20 (100,0%)	20 (100,0%)	20 (100,0%)	zniesienie z powodu	18 (90,0%*)	2 (10,0%*)	0 (0,0%*)	2 (10,0%)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	18 (90,0%*)
	ETA 25 Q2W			20	20 (100,0%)	20 (100,0%)	20 (100,0%)	zniesienie z powodu	19 (95,0%*)	1 (5,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	1 (5,0%*)	0 (0,0%*)	19 (95,0%*)
Hu 2012	PBO		46	20	20 (100,0%)	20 (100,0%)	20 (100,0%)	zniesienie z powodu	20 (100,0%) ¹²	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	20 (100,0%) ¹²
	ADA 40			26	26 (100,0%)	26 (100,0%)	26 (100,0%)	zniesienie z powodu	26 (100,0%) ¹²	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	26 (100,0%) ¹²
Huang 2014	PBO		344	115	115 (100,0%)	115 (100,0%)	115 (100,0%)	zniesienie z powodu	113 (98,3%) ¹³	4 (3,5%*) ¹⁴	0 (0,0%*) ¹⁴	0 (0,0%*) ¹⁴	3 (2,6%*) ¹⁴	0 (0,0%*) ¹⁴	1 (0,9%*) ¹⁴	113 (98,3%*)
	ADA 40			229	229 (100,0%)	229 (100,0%)	229 (100,0%)	zniesienie z powodu	224 (97,8%) ¹³	8 (3,5%*) ¹⁴	7 (3,1%*) ¹⁴	0 (0,0%*) ¹⁴	0 (0,0%*) ¹⁴	0 (0,0%*) ¹⁴	0 (0,0%*) ¹⁴	224 (97,8%*)
Lambert 2007	PBO		82	44	44 (100%)	44 (100%)	44 (100%)	early escape	bd.	2 (4,5%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	1 (2,3%*)	1 (2,3%*)	42 (95,5%*)
	ADA 40			38	38 (100%)	38 (100%)	38 (100%)	zniesienie z powodu	bd.	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	38 (100%*)
RAPID-axSpA ¹⁵	PBO		325	107	107 (100,0%)	107 (100,0%)	107 (100,0%)	early escape	- PBO → CERT	12 (11,2%*) ¹⁶	2 (1,9%*)	2 (1,9%*) ¹⁶	1 (0,9%*)	1 (0,9%*)	6 (5,6%*) ¹⁷	95 (88,8%*)

- Grupa bez early escape: 103 (74,6%)
- Grupa early escape: 25 (18,1%)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Włączenie do badania	R	Podanie leczenia	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Zmiana interwencji		Przedwczesne zakończenie leczenia					Ukończenie okresu leczenia [^]				
								z powodu	liczba (%) pacjentów	Ogółem	AEs	Niewystarczająca skuteczność	Utrata z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu		Inne			
									200: 27 (25,2%*) - PBO → CERT 400: 29 (27,1%*)										
					CERT 200	111	111 (100,0%)	111 (100,0%)	111 (100,0%)	nd.	6 (5,4%*)	2 (1,8%*)	0 (0,0%*)	2 (1,8%*)	2 (1,8%*)	0 (0,0%*)	105 (94,6%*)		
					CERT 400	107	107 (100,0%)	107 (100,0%)	107 (100,0%)	nd.	9 (8,4%*)	3 (2,8%*)	3 (2,8%*)	1 (0,9%*)	1 (0,9%*)	1 (0,9%*) ¹⁸	98 (91,6%*)		
					PBO	87	87 (100,0%)	87 (100,0%)	87 (100,0%)	zniesienie za- ślepienia	nie po- dano liczby pa- cjentów	1 (1,1%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	1 (1,1%*)	86 (98,9%*)		
					COAST-V ADA 40	341 ¹⁹	90	90 (100,0%)	90 (100,0%)	90 (100,0%)	zniesienie za- ślepienia	nie po- dano liczby pa- cjentów	2 (2,2%*)	1 (1,1%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	1 (1,1%*)	0 (0,0%*)	88 (97,8%*)
					IXE 80 Q4W	81	81 (100,0%)	81 (100,0%)	81 (100,0%)	zniesienie za- ślepienia	nie po- dano liczby pa- cjentów	3 (3,7%*)	0 (0,0%*)	1 (1,2%*)	0 (0,0%*)	2 (2,5%*)	0 (0,0%*)	78 (96,3%*)	
					COAST-W PBO	316 ²⁰	104 4 (100,0%)	104 (100,0%)	104 (100,0%)	zniesienie za- ślepienia	nie po- dano liczby pa- cjentów	11 (10,6%*)	2 (1,9%*)	2 (1,9%*)	0 (0,0%*)	7 (6,7%*)	0 (0,0%*)	93 (89,4%*)	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Włączenie do badania	R	Podanie leczenia	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Zmiana interwencji		Przedwczesne zakończenie leczenia					Ukończenie okresu leczenia [^]	
								z powodu	liczba (%) pacjentów	Ogółem	AEs	Niewystarczająca skuteczność	Utrata z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu		Inne
		IXE 80 Q4W		11 4	114 (100,0%)	114 (100,0%)	114 (100,0%)	zniesienie zasłepienia	nie podano liczby pacjentów	15 (13,2%*)	9 (7,9%*)	1 (0,9%*)	1 (0,9%*)	3 (2,6%*)	1 (0,9%*) ²¹	99 (86,8%*)
	MEASURE 2	PBO	253 ²²	74	74 (100,0%)	74 (100,0%)	74 (100,0%)	early escape	- PBO → SEC 75: 32 (43,2%*) ²³ - PBO → SEC 150: 34 (45,9%*)	16 (21,6%*) ²⁴	4 (5,4%*) ²⁴	6 (8,1%*) ²⁴	0 (0,0%*) ²⁴	4 (5,4%*) ²⁴	0 (0,0%*) ²⁴	- PBO → SEC 75: 28 (37,8%*) ²⁵ - PBO → SEC 150: 32 (43,2%*) ²⁵
		SEC 150		72	72 (100,0%)	72 (100,0%)	72 (100,0%)	nd.		11 (15,3%*)	6 (8,3%*)	3 (4,2%*)	0 (0,0%*)	2 (2,8%*)	0 (0,0%)	61 (84,7%*)
	MEASURE 4	PBO	350 ²⁶	117	117 (100,0%)	117 (100,0%)	117 (100,0%)	zniesienie zasłepienia	113 (96,6%*)	24 (20,5%*) ²⁷	6 (5,1%*) ²⁷	8 (6,8%*) ²⁷	0 (0,0%*) ²⁷	8 (6,8%*) ²⁷	2 ²⁸ (1,7%*) ²⁷	113 (96,6%*)
		SEC 150		116	116 (100,0%)	116 (100,0%)	116 (100,0%)		114 (98,3%*)	22 (19,0%*) ³⁰	8 (6,9%*) ³⁰	3 (2,6%*) ³⁰	0 (0,0%*) ³⁰	9 (7,8%*) ³⁰	2 ²⁹ (1,7%*) ³⁰	114 (98,3%*)
	MEASURE 5	PBO	458	153	153 (100,0%)	153 (100,0%)	153 (100,0%)	zniesienie zasłepienia	149 (97,4%*)	11 (7,2%*) ³²	2 (1,3%*) ³²	3 (2,0%*) ³²	1 (0,7%*) ³²	4 (2,6%*) ³²	1 ³¹ (0,7%*) ³²	149 (97,4%*)
		SEC 150		305	305 (100,0%)	305 (100,0%)	305 (100,0%)		298 (97,7%*)	34 (11,1%*) ³²	11 (3,6%*) ³²	2 (0,7%*) ³²	0 (0,0%*) ³²	16 (5,2%*) ³²	5 ³³ (1,6%*) ³²	298 (97,7%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] O ile nie zaznaczono inaczej dotyczy podwójnie zasłepionej fazy badania (*double blinded*);

1 Pacjenci z grupy TOF 5 kontynuowali otrzymywanie TOF 5 w ramach otwartej fazy badania (*open-label*);

2 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu ciąży;

3 W badaniu *van der Heijde 2017* przedstawiono całkowitą liczbę pacjentów, którzy ukończyli okres leczenia;

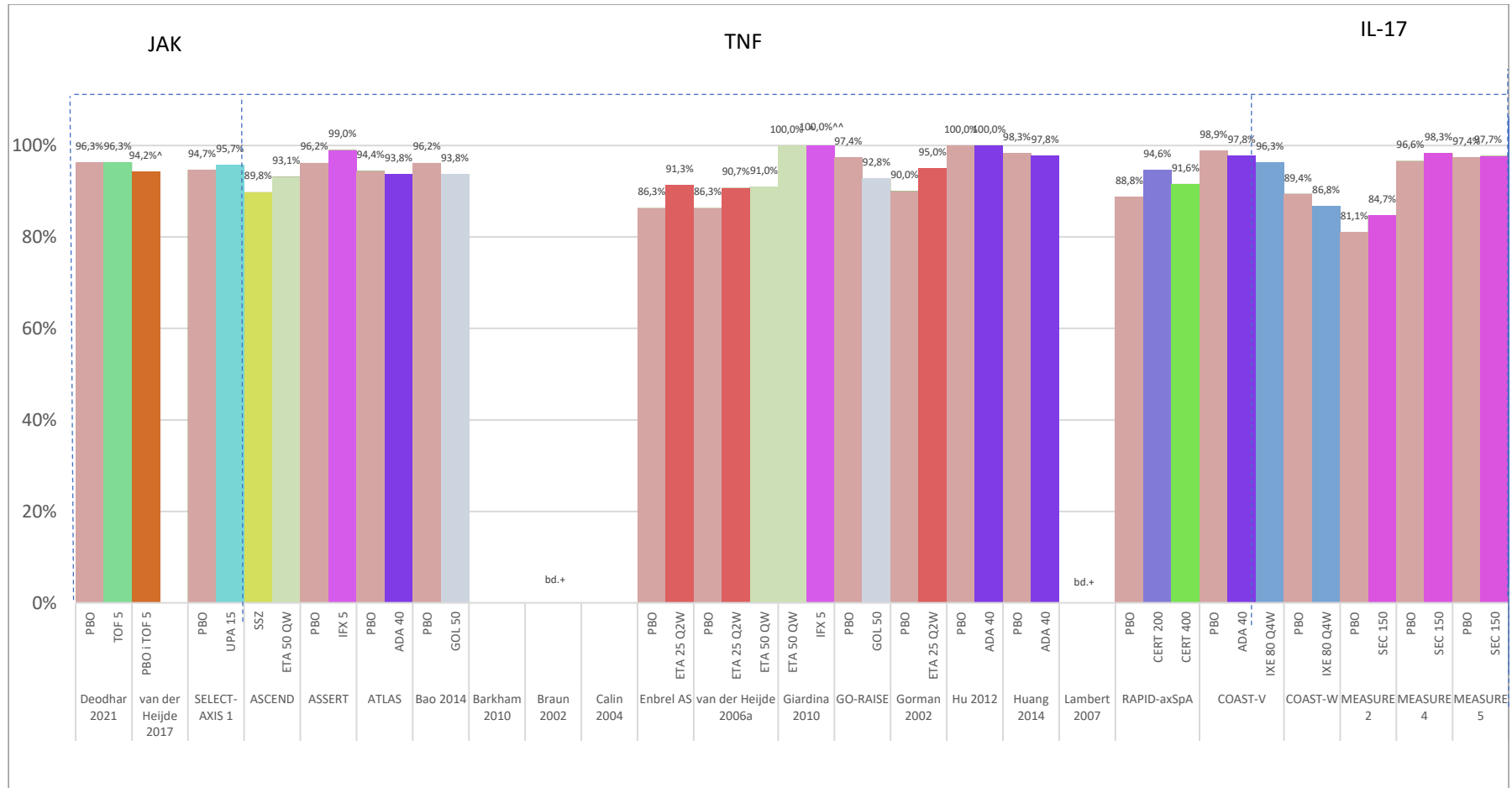
4 W badaniu *SELECT-AXIS 1* nie przedstawiono liczby pacjentów kontynuujących badanie w otwartej fazy badania (*open-label*);

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

- 5 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu: odstępstwa od protokołu: n = 1 oraz inne: n = 1;
- 6 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu odstępstwa od protokołu;
- 7 Przedwczesne zakończenia leczenia z powodu inne, w zestawieniu przedstawiono dane sumaryczne dla odcięcia danych w 12 tyg. badania jak i w 24 tyg. badania;
- 8 Przedwczesne zakończenia leczenia z powodu odstępstwa od protokołu;
- 9 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu decyzji badacza;
- 10 W badaniu *van der Heijde 2006a* podano, że randomizacji poddano 361 pacjentów, natomiast 356 pacjentów otrzymało ≥ 1 dawkę badanego leku i stanowiło populację MITT;
- 11 Obliczenia własne, różnica pomiędzy liczbą pacjentów poddanych leczeniu, a liczbą pacjentów z przedwczesnym zakończeniem leczenia ogółem;
- 12 W badaniu *Hu 2012* podano, że wszyscy pacjenci w 12 tyg. otrzymali ADA 40 w ramach otwartej fazy badania (*open-label*) – nie przedstawiono szczegółowego przepływu pacjentów w badaniu;
- 13 Liczba pacjentów rozpoczynających otwartą fazę badań (*open-label*);
- 14 Liczba pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie zarówno w zaślepionej fazie badania (*double-blind*), jak i w otwartej fazie badania (*open-label*);
- 15 Przedstawiono przepływ pacjentów w całej populacji badania, ogółem do analiz w raporcie włączono podgrupę pacjentów z aktywnym ZZSK: PBO vs CERT 200 vs CERT 400: n = 57 vs n = 65 vs n = 56;
- 16 Przedstawiono przedwczesne zakończenie leczenia przed okresem *early escape* jak i po rozpoczęciu okresu *early escape*;
- 17 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu odstępstwa od protokołu: n = 5 – przed okresem *early escape* oraz n = 1 po rozpoczęciu okresu *early escape*;
- 18 Przedwczesne zakończenia leczenia z powodu odstępstwa od protokołu;
- 19 Liczba obejmuje wszystkie grupy pacjentów w badaniu *COAST-V*, w niniejszej analizie uwzględniono PBO vs ADA 40 vs IXE 80 Q4W;
- 20 Liczba obejmuje wszystkie grupy pacjentów, w badaniu *COAST-W*, w niniejszej analizie uwzględniono PBO vs IXE 80 Q4W;
- 21 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu decyzji badacza;
- 22 Liczba obejmuje wszystkie grupy pacjentów w badaniu *MEASURE 2*, w niniejszej analizie uwzględniono PBO vs SEC 150;
- 23 Grupa SEC 75 nieuwzględniona w niniejszym raporcie;
- 24 Przedstawiono przedwczesne zakończenie leczenia przed okresem *crossover* jak i po rozpoczęciu okresu *crossover*;
- 25 Przedstawiono ukończenie leczenia po okresie *crossover*;
- 26 Liczba obejmuje wszystkie grupy pacjentów w badaniu *MEASURE 4*, w niniejszej analizie uwzględniono PBO vs SEC 150 z dawką nasycającą;
- 27 Liczba pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie zarówno w zaślepionej fazie badania (*double-blind*), jak i otwartej fazie badania (*open-label*) w tym pacjentów z grupy PBO, którzy nie otrzymali SEC 150 (ang. *Placebo not switched*);
- 28 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu: n = 1 zgonu i n = 1 decyzja badacza;
- 29 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu zgonu n = 2;
- 30 Liczba pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie zarówno w zaślepionej fazie badania (*double-blind*), jak i otwartej fazie badania (*open-label*);
- 31 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu decyzji badacza;
- 32 Liczba pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie zarówno w zaślepionej fazie badania (*double-blind*), jak i otwartej fazie badania (*open-label*);
- 33 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu decyzji badacza n = 2, cięży n = 2, problemów technicznych n = 1.

Wykres 36. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek pacjentów, którzy ukończyli okres leczenia z zaślepieniem, badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*



[^] W badaniu *van der Heijde 2017* przedstawiono ukończenie okresu leczenia przez pacjentów, ogółem dla grup PBO+TOF 5;

⁺ W badaniach nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących ukończenia okresu leczenia;

^{^^} Badanie *Giardina 2010* bez zaślepienia (*open-label*).

Xeljanz (tofacynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

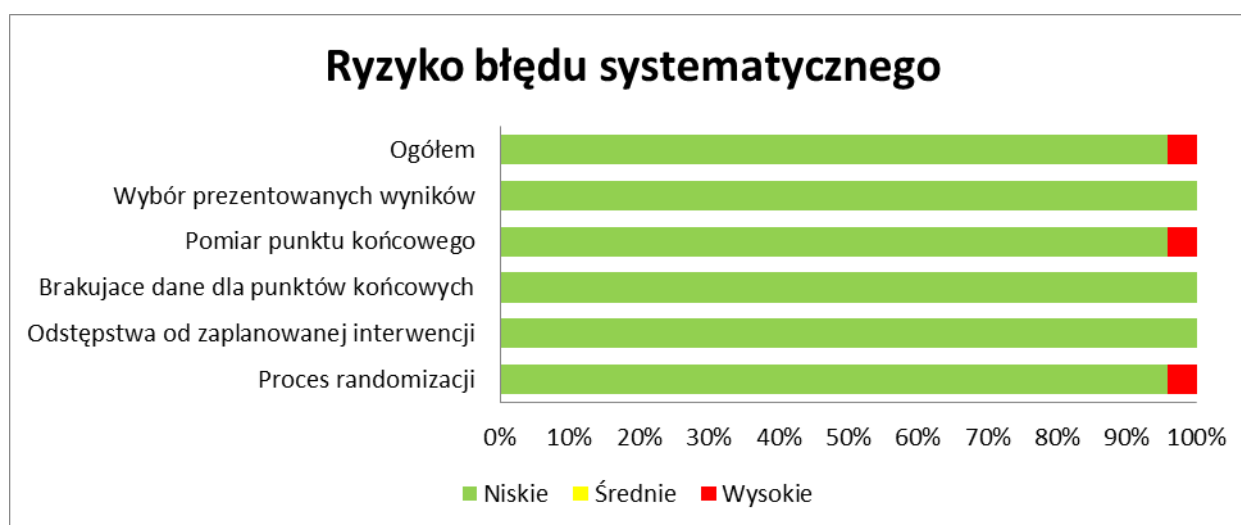
Ocena *risk of bias* przeprowadzona przy użyciu narzędzia RoB2 wykazała, że włączone próby na ogół charakteryzowały się niskim ryzykiem – w prawie wszystkich zastosowano właściwą procedurę randomizacji, podobnie jak utajnienia procedury randomizacji. Wyjątkiem było badanie *Giardina 2010*, które było próbą bez zaślepienia, co wpłynęło również na ocenę ryzyka związanego z pomiarem punktów końcowych oraz ogólną ocenę ryzyka w tym badaniu, które uznano za wysokie. Wyniki oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Wykres 37. Ocena RoB 2 w badaniach włączonych do porównania pośredniego, badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<i>Deodhar 2021</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>van der Heijde 2017</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>SELECT-AXIS 1</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>ASCEND</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>ASSERT</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>ATLAS</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Bao 2014</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Barkham 2010</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Braun 2002</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Calin 2004</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Enbrel AS</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>van der Heijde 2006a</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Giardina 2010</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Wysokie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
<i>GO-RAISE</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Gorman 2002</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Hu 2012</i>	Analiza skuteczności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Huang 2014</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<i>Lambert 2007</i>	Analiza skuteczności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>RAPID axSpA</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>COAST-V</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>COAST-W</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>MEASURE 2</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>MEASURE 4</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>MEASURE 5</i>	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Wykres 38. Ryzyko błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego, badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*



6.2.2 Populacja uwzględniona w analizowanych badaniach

6.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria kwalifikacji do badania były podobne we wszystkich uwzględnionych w porównaniu pośrednim badaniach RCT. Brali w nich udział chorzy na aktywną postać zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, diagnozowanego w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie. Wyjątek stanowiły próby *RAPID-axSpA* i *COAST-V*, w których wymagano diagnozy w oparciu o kryteria ASAS, jednak jak zaznaczono

w publikacji *van der Heijde 2018* do badania *COAST-V*, pacjenci spełniający te kryteria spełniali również zmodyfikowane kryteria nowojorskie. Aktywność choroby definiowano na ogół jako co najmniej dwóch z wymienionych kryteriów: wyniku w skali BASDAI ≥ 4 , wyniku dotyczącego oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 lub w oparciu o czas trwania sztywności porannej (parametr ten stanowił kryterium kwalifikacji wyłącznie w próbach *ATLAS*, *Hu 2012*, *Huang 2014*, *Lambert 2007* [wymagano > 1 godziny jej trwania], *Barhkam 2010*, *Gorman 2002* [wymagano ≥ 45 minut jej trwania] oraz *Enbrel AS* [wymagano ≥ 30 minut jej trwania]). Ponadto w części prób stosowano dodatkowe kryteria: wymagano CRP $> 7,9$ mg/l i/lub *sacroiliitis* w obrazie MRI zgodnie z definicją ASAS/OMERACT (próba *RAPID-axSpA*) czy wyniku w skali AS-WIS > 10 (próba *Barkham 2010*; założenie to wynikało bezpośrednio z głównego celu badania jakim była ocena zmian w zakresie zdolności do pracy chorych z ZZSK).

W większości włączonych badań wymagano utrzymywania się aktywnej choroby pomimo zastosowania NLPZ (*Deodhar 2021*, *van der Heijde 2017*, *SELECT-AXIS 1*, *ASCEND*, *ASSERT*, *ATLAS*, *Giardina 2010*, *Hu 2012*, *Huang 2014*, *Lambert 2007*, *RAPID-axSpA*, *COAST-V*, *COAST W*, *MEASURE 2*, *MEASURE 4*, *MEASURE 5*) lub nietolerancji/przeciwwskazań do leczenia NLPZ (*Deodhar 2021*, *van der Heijde 2017*, *SELECT-AXIS 1*, *ASSERT*, *ATLAS*, *GO-RAISE*, *Hu 2012*, *Huang 2014*, *Lambert 2007*, *RAPID-axSpA*, *COAST-V*, *COAST W*, *MEASURE 5*). W badaniu *COAST W*, oprócz stwierdzenia niepowodzenia leczenia NLPZ wymagano wcześniejszego leczenia ≥ 1 i ≤ 2 TNFi, które powinno być przerwane z uwagi na nietolerancję lub nieadekwatną odpowiedź na leczenie trwające ≥ 12 tygodni i stosowane w adekwatnym dawkowaniu. W próbach *GO-RAISE* i *Lambert 2007* mogła być to nieadekwatna odpowiedź na wcześniejsze lub trwające leczenie NLPZ lub csDRMARDs.

W niektórych z tych prób dodatkowo wymagano określonego okresu leczenia i/lub ilości stosowanych NLPZ – ≥ 2 przypadków niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na NLPZ stosowane w ≥ 4 tyg. (*Deodhar 2021*, *SELECT-AXIS 1*, *COAST W*) lub niewystarczającej odpowiedzi na ≥ 2 doustne NLPZ (*van der Heijde 2017*) lub niepowodzenia leczenia ≥ 1 NLPZ przyjmowanym przez okres ≥ 3 miesięcy w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej dawce (*ASCEND*, *GO-RAISE*) lub niepowodzenia leczenia ≥ 1 NLPZ (*ATLAS*, *Hu 2012*, *Huang 2014*, *Lambert 2007*) lub nietolerancji ≥ 2 doustnych NLPZ (*Deodhar 2021*) lub niewystarczającej odpowiedzi na ≥ 2 NLPZ w okresie leczenia ≥ 4 tygodni w dawkach terapeutycznych (*COAST-V*, *MEASURE 5*) lub niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji ≥ 1 NLPZ w ciągu ≥ 30 dni nieprzerwanego leczenia w maksymalnej tolerowanej dawce lub ≥ 2 tygodni leczenia dla każdego z ≥ 2 NLPZ (*RAPID-axSpA*).

W części badań (z wyjątkiem *Barkham 2010*, *Braun 2002*, *Gorman 2002* i *Lambert 2007*) sformułowano wymagania dotyczące wcześniejszego leczenia bLMPCh i/lub csLMPCh. W próbie *Deodhar 2021* mogli

uczestniczyć pacjenci, u których odnotowano niewystarczającą odpowiedź na leczenie ≤ 2 TNFi lub z nietolerancją leczenia nimi po podaniu ≥ 1 dawki. Podobnie w próbach *MEASURE 2*, *MEASURE 4* i *MEASURE 5* dopuszczano wcześniejsze leczenie ≤ 1 TNFi z brakiem adekwatnej odpowiedzi na leczenie stosowane w zarejestrowanym dawkowaniu przez ≥ 3 miesiące lub z nietolerancją po podaniu ≥ 1 dawki. W badaniu *RAPID-axSpA* dopuszczano włączenie do $\leq 40\%$ pacjentów stosujących TNFi w okresie > 3 miesięcy (lub > 28 dni w przypadku etanerceptu) przed włączeniem, o ile leczenie to zostało przerwane z innych przyczyn niż pierwotne niepowodzenia leczenia (np. wtórne niepowodzenie). Wykluczano natomiast pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na > 2 bLMPCh lub > 1 TNFi lub z pierwotnym niepowodzeniem leczenia TNFi lub z wcześniejszą ekspozycją na certolizumab pegol. W badaniu *COAST W* wymagano od wszystkich jego uczestników wcześniejszego leczenia ≥ 1 i ≤ 2 TNFi, jednak zastosowanie innych leków biologicznych/innowacyjnych było zabronione. Z pozostałych prób wykluczano pacjentów stosujących TNFi (*van der Heijde 2017*, *ASCEND*, *ATLAS*, *Bao 2014*, *Colin 2004*, *Enbrel AS*, *van der Heijde 2006a*, *GO-RAISE*, *Huang 2014*, *COAST-V* – kiedykolwiek; *ASSERT* – IFX w okresie ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem lub pozostałe TNFi – kiedykolwiek), JAKi (*SELECT- AXIS 1*, *COAST-V* – kiedykolwiek) lub inne leki biologiczne (*van der Heijde 2017*, *SELECT- AXIS 1*, *ASCEND*, *van der Heijde 2006a* – kiedykolwiek, bez określania jego rodzaju; *GO-RAISE* – kiedykolwiek rytuksymab lub natalizumab, w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki ocenianego leczenia alefacept lub efalizumab; *Huang 2014* – kiedykolwiek natalizumab lub efalizumab; *COAST-V* – kiedykolwiek iIL-1, iIL-6, iIL-23, iIL-17 [w tym iksekizumab], iIL-17R, terapie celowane na komórki T lub B; *MEASURE 2* – kiedykolwiek inne niż TNFi lub stosujący sekukinumab lub iIL-17 lub iIL-17R; próbach *MEASURE 2*, *MEASURE 4* i *MEASURE 5* – kiedykolwiek jakiegokolwiek terapię zmniejszającą liczbę limfocytów).

W części prób sprecyzowano, że nie mogli w nich uczestniczyć pacjenci z innymi chorobami autoimmunologicznymi/zapalnymi (*Deodhar 2021*, *van der Heijde 2017*, *SELECT- AXIS*, *ASSERT*, *GO-RAISE*, *Huang 2014*, *COAST-V*, *MEASURE 5*) w tym z łuszczycą (*SELECT- AXIS*, *Huang 2014*), toczeniem (*SELECT- AXIS*, *van der Heijde 2017*, *COAST-V*, *COAST W*), zapaleniem błony naczyniowej oka (*SELECT- AXIS*, *Huang 2014*, *COAST-V*, *COAST W*, *MEASURE 5*), zapaleniem naczyń (*COAST-V*, *COAST W*), chorobami zapalnymi jelit (*Huang 2014*, *COAST-V*, *MEASURE 5*), RZS (*SELECT- AXIS*, *COAST-V*, *COAST W*) lub innymi spondyloartropatiami (*SELECT- AXIS*, *Gorman 2002*, *COAST W*). W próbie *van der Heijde 2017* mogli jednak wziąć udział pacjenci z aktywnym zapaleniem stawów, zapaleniem przyczepów ścięgniastych czy łuszczycą, pod warunkiem spełnienia kryteriów ZZSK wg zmodyfikowane kryteria nowojorskie. Podobnie w badaniu *ATLAS* dopuszczano włączenie pacjentów z ustabilizowaną i poprawnie kontrolowaną łuszczycą, zapaleniem błony naczyniowej oka, zapalnymi chorobami jelit (np. chorobą Leśniowskiego-Crohna, reaktywnym RZS). Z kolei w badaniach *COAST-V* i *COAST W* dopuszczano włączenie chorych z łuszczycą, którzy

nigdy nie otrzymywali lub nie wymagali podawania leczenia systemowego tj. np. leki doustne lub biologiczne.

W większości z uwzględnionych w porównaniu pośrednim prób (z wyjątkiem badań *Hu 2012* i *Lambert 2007*) określono szczegółowo kryteria wyłączenia dotyczące stanów i chorób współistniejących. W większości tych badań wyłączeniu podlegali pacjenci z całkowitą ankylozą kręgosłupa. Jedynie w badaniu *ATLAS* dopuszczano włączenie do 10% pacjentów z radiograficznymi cechami całkowitego zeszczywnienia kręgosłupa szyjnego i lędźwiowego odcinka bocznego kręgosłupa, a w badaniach *van der Heijde 2017* i *Barkham 2010* nie wyszczególniono takiego kryterium. Do prób *Deodhar 2021*, *ASSERT*, *ATLAS*, *Bao 2014*, *Barkham 2010*, *Braun 2002*, *GO-RAISE*, *Huang 2014*, *RAPID-axSpA*, *COAST-V*, *COAST W*, *MEASURE 4* i *MEASURE 5* nie mogli być włączeni pacjenci z czynną gruźlicą, a do badań *Deodhar 2021*, *ASSERT*, *Barkham 2010*, *COAST-V*, *COAST W* i *MEASURE 4* również z gruźlicą utajoną. Wyjątek stanowiła próba *Calin 2004*, w której w kryteriach włączenia wprost określono, że nie wymagano oceny pacjentów pod kątem zakażenia gruźlicą. Pozostałe najczęściej wymieniane schorzenia obejmowały niedobory odporności, zaburzenia limfoproliferacyjne, nowotwory złośliwe, poważne zaburzenia funkcji kluczowych organów i układów, zakażenia HIV, HBV i HCV.

Najważniejsze kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego podsumowują table poniżej.

Tabela 48. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego– kryteria ogólne, oceniana jednostka chorobowa oraz inne choroby autoimmunologiczne/zapalne; badania *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RA-PID-axSpA, COST-V, COAST W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

Klasa leków	Badanie	Kryteria ogólne i oceniana jednostka chorobowa	Inne choroby autoimmunologiczne/zapalne
JAKi	<i>Deodhar 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 (lub minimalny wiek obowiązujący w danym kraju) ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie, z <i>sacroilitis</i> udokumentowanymi centralną oceną RTG ▪ Aktywna choroba w dniu 1 skringingu i na początku badania zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ wynik w skali BASDAI ≥ 4 oraz ○ wynik dotyczący oceny bólu kręgosłupa (pyt. nr 2 skali BASDAI) ≥ 4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wymagano braku innych autoimmunologicznych chorób reumatycznych w wywiadzie
	<i>van der Heijde 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie, z <i>sacroilitis</i> udokumentowanymi centralną oceną RTG ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ wynik w skali BASDAI ≥ 4 oraz ○ wynik dotyczący oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 ▪ Nie sprecyzowano kryteriów włączenia dotyczących oceny MRI 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dopuszczono włączenie pacjentów z wynikiem CRP w zakresie normy oraz pacjentów z aktywnym zapaleniem stawów, zapaleniem przyczepów ścięgnistych lub łuszczycą, pod warunkiem spełnienia kryteriów ZZSK wg zmodyfikowane kryteria nowojorskie ▪ Wymagano braku innych autoimmunologicznych chorób reumatycznych w wywiadzie (np. toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej, twardzina, zapalenie wielomięśniowe) lub rozpoznanie fibromialgi w wywiadzie bez zgody sponsora badania
	<i>SELECT-AXIS 1 (van der Heijde 2019)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie, z <i>sacroilitis</i> udokumentowanymi centralną oceną RTG ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ wynik w skali BASDAI ≥ 4 oraz ○ wynik dotyczący oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 w trakcie skringingu oraz wyjściowo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z innymi zapalnymi chorobami stawów (tj. np. RZS, łuszczycą, mieszaną chorobą tkanki łącznej, toczniem rumieniowatym układowym, reaktywnym zapaleniem stawów, twardziną, zapaleniem wielomięśniowym, zapaleniem skórno-mięśniowym, fibromialgią) lub jakąkolwiek artropatią stwierdzoną przed 17 r.ż. ▪ Wykluczano pacjentów z dodatkowymi schorzeniami np. łuszczycą, zapaleniem błony naczyniowej oka lub zapalnymi chorobami jelit, których

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Kryteria ogólne i oceniana jednostka chorobowa	Inne choroby autoimmunologiczne/zapalne
			stan nie był klinicznie stabilny w okresie ≥ 30 dni przed włączeniem
	<i>ASCEND</i> (Braun 2011)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako uzyskanie wyniku ogólnego ≥ 3 dla każdego z następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> ○ wynik w skali BASDAI; ○ czasu trwania sztywności porannej (ocenianej za pomocą skali VAS) ○ co najmniej 2 z 3 innych parametrów klinicznych: oceny ogólnej aktywności choroby przez pacjenta (ocenianej za pomocą skali VAS), oceny VAS dla nocnego oraz całkowitego bólu kręgosłupa oraz oceny BASFI 	–
TNFi	<i>ASSERT</i> (van der Heijde 2005)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie ≥ 3 miesięcy przed skринingiem ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ wynik w skali BASDAI ≥ 4 oraz ○ wynik dotyczący oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z innymi reumatycznymi chorobami zapalnymi
	<i>ATLAS</i> (van der Heijde 2006)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako spełnienie co najmniej 2 z 3 kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ wynik w skali BASDAI ≥ 4 ○ wynik dotyczący oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 ○ sztywność poranna trwająca > 1 godziny ▪ Dopuszczano włączenie pacjentów z radiograficznymi cechami całkowitego zeszywnienia kręgosłupa szyjnego i lędźwiowego odcinka bocznego kręgosłupa, przy czym ich udział w badaniu został ograniczony do 10% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dopuszczano włączenie pacjentów z ustabilizowaną i poprawnie kontrolowaną łuszczycą, zapaleniem błony naczyniowej oka, zapalnymi chorobami jelit (np. chorobą Leśniowskiego-Crohna, reaktywnym RZS)
	<i>Bao 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie ≥ 3 miesięcy ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ wynik w skali BASDAI ≥ 4 oraz 	–

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Kryteria ogólne i oceniana jednostka chorobowa	Inne choroby autoimmunologiczne/zapalne
		o wynik dotyczący oceny bólu kręgosłupa ≥ 4	
	<i>Barkham 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako spełnienie co najmniej 2 z 3 kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> o wynik w skali BASDAI ≥ 4 o wynik dotyczący oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 o sztywność poranna trwająca ≥ 45 minut ▪ AS-WIS > 10 	–
	<i>Braun 2002</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie ▪ Ciężka, aktywna choroba – zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> o wynik w skali BASDAI ≥ 4 o wynik dotyczący oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 	–
	<i>Calin 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek 18-70 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> o wynik ogólny w skali BASDAI ≥ 3 o wynik ≥ 3 w 2 z 3 domen: oceny ogólnej aktywności choroby przez pacjenta, bólu kręgosłupa i BASFI 	–
	<i>Enbrel AS (Davis 2003)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek 18-70 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> o wynik oceny sztywności porannej ≥ 3 oraz o wynik ≥ 3 dla 2 z 3 parametrów: oceny ogólnej aktywności choroby przez pacjenta, bólu kręgosłupa i BASFI 	–
	<i>van der Heijde 2006a</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek 18-70 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> o wynik oceny sztywności porannej ≥ 3 oraz 	–

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Kryteria ogólne i oceniana jednostka chorobowa	Inne choroby autoimmunologiczne/zapalne
		o wynik ≥ 3 dla 2 z 3 parametrów: oceny ogólnej aktywności choroby przez pacjenta, średniej nocnego i ogólnego bólu i BASFI	
	<i>Giardina 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie ▪ Aktywna choroba – utrzymująca się w okresie > 3 miesięcy, zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> o wynik w skali BASDAI ≥ 4 o wynik dotyczący oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 	–
	<i>GO-RAISE (Inman 2008)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie w okresie ≥ 3 miesięcy przed pierwszym podaniem ocenianego leku ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> o wynik w skali BASDAI ≥ 4 o wynik dotyczący oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z innymi zapalnymi chorobami reumatycznymi
	<i>Gorman 2002</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie w okresie ≥ 3 miesięcy przed pierwszym podaniem ocenianego leku ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> o zapalny ból pleców, o sztywność poranna trwająca ≥ 45 minut o przynajmniej umiarkowana aktywność choroby w ocenie ogólnej aktywności choroby przez pacjenta (≥ 4) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z spondyloartropatiami innymi niż ZZSK
	<i>Hu 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 i ≤ 65 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako spełnienie co najmniej 2 z 3 kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> o wynik w skali BASDAI ≥ 4 o wynik dotyczący oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 o sztywność poranna trwająca ≥ 1 godziny 	–
	<i>Huang 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 i ≤ 65 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako spełnienie co najmniej 2 z 3 kryteriów: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z niestabilizowanymi manifestacjami pozastawowymi (np. łuszczycą,

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Kryteria ogólne i oceniana jednostka chorobowa	Inne choroby autoimmunologiczne/zapalne
		<ul style="list-style-type: none"> o wynik w skali BASDAI ≥ 4 o wynik dotyczący oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 o sztywność poranna trwająca ≥ 1 godziny 	zapaleniem błony naczyniowej oka, chorobami zapalnymi jelit)
	Lambert 2007	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako spełnienie co najmniej 2 z 3 kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> o wynik w skali BASDAI ≥ 4 o wynik dotyczący oceny bólu kręgosłupa ≥ 40 o sztywność poranna trwająca ≥ 1 godziny 	–
	RAPID-axSpA (Landewé 2014)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o kryteria ASAS, z przewlekłym bólem pleców ≥ 3 miesięcy ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> o wynik w skali BASDAI ≥ 4 o wynik dotyczący oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 ▪ Wymagano CRP > GGN (> 7,9 mg/l) i/lub <i>sacroiliitis</i> w obrazie MRI zgodnie z definicją ASAS/OMERACT 	–
	COAST-V (van der Heijde 2018)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza radiograficznego ZZSK w oparciu o kryteria ASAS (<i>sacroiliitis</i> w obrazie RTG według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich - ≥ 2 stopnia obustronne lub 3-4 stopnia jednostronne i co najmniej jedna cecha spondyloartropatii) ▪ Ból pleców w wywiadzie w okresie ≥ 3 miesięcy występujący przed 45 r.ż. ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako stwierdzenie w trakcie skriningu i wejściowo: <ul style="list-style-type: none"> o wyniku w skali BASDAI ≥ 4 o wyniku dotyczącego oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z innymi układowymi chorobami zapalnymi (tj. np. toczeń, zapalenie naczyń, RZS), które mogłyby zaburzać ocenę ▪ Wykluczano pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy. Dopuszczano włączenie pacjentów z zapalnymi chorobami jelit w wywiadzie, w tym wymienionym, o ile nie doświadczyli zaostrzenia w okresie ≥ 6 miesięcy przed randomizacją

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Kryteria ogólne i oceniana jednostka chorobowa	Inne choroby autoimmunologiczne/zapalne
IL-17i	COAST W (Deodhar 2019)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza radiograficznego ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie, z <i>sacroiliitis</i> w obrazie RTG, z obustronnymi <i>sacroiliitis</i> ≥ 2 stopnia lub 3-4 stopnia jednostronne i co najmniej jedna cecha spondyloartropatii wg kryteriów ASAS ▪ Ból pleców w wywiadzie w okresie ≥ 3 miesięcy występujący przed 45 r.ż. ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako stwierdzenie w trakcie skriningu i wejściowo: <ul style="list-style-type: none"> o wyniku w skali BASDAI ≥ 4 o wyniku dotyczącego oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z objawami aktywnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej (ostrym epizodem) w ciągu ostatnich 4 tygodni przed randomizacją. Chorzy ci mogli zostać poddani ponownemu skriningowi tylko raz w okresie ≥ 4 tygodni po ustąpieniu ostrych objawów ▪ Dopuszczano włączenie chorych z łuszczycą, którzy nigdy nie otrzymywali lub nie wymagali podawania leczenia systemowego tj. np. leki doustne lub biologiczne <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z innymi chorobami zapalnymi (tj. m.in. toczeniem, zapaleniem naczyń, RZS) lub innymi przewlekłymi dolegliwościami bólowymi (np. fibramialgią), które mogłyby zakłócać ocenę iksekizumabu ▪ Dopuszczano włączenie chorych z łuszczycą, którzy nigdy nie otrzymywali lub nie wymagali podawania leczenia systemowego tj. np. leki doustne lub biologiczne ▪ Wykluczano pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy. Dopuszczano włączenie pacjentów z zapalnymi chorobami jelit w wywiadzie, w tym wymienionym, o ile nie doświadczyli zaostrzenia w okresie ≥ 6 miesięcy przed randomizacją lub pozostawali na ustabilizowanym leczeniu w okresie ≥ 6 miesięcy przed randomizacją ▪ Wykluczano pacjentów z oznakami aktywnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej (ostry epizod) w ciągu ostatnich 4 tygodni przed randomizacją. Pacjentów tych można było poddać ponownemu skriningowi tylko raz ≥ 4 tygodnie po ustąpieniu ostrych objawów
		MEASURE 2 ▪ Wiek ≥ 18 lat	–

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Kryteria ogólne i oceniana jednostka chorobowa	Inne choroby autoimmunologiczne/zapalne
	(<i>Baeten 2015, Sieper 2017</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza umiarkowanego lub ciężkiego ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie, z udokumentowanymi zmianami radiograficznymi ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako stwierdzenie w trakcie skriningu i wejściowo: <ul style="list-style-type: none"> ○ wyniku w skali BASDAI ≥ 4 ○ wyniku dotyczącego oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 	
	MEASURE 4 (<i>Kivitz 2018</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie, z udokumentowanymi zmianami radiograficznymi ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ wyniku w skali BASDAI ≥ 4 ○ wyniku dotyczącego oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 	–
	MEASURE 5 (<i>Huang 2020</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza umiarkowanego lub ciężkiego ZZSK w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie, z udokumentowanymi zmianami radiograficznymi ▪ Aktywna choroba – zdefiniowana jako stwierdzenie w trakcie skriningu i wejściowo: <ul style="list-style-type: none"> ○ wyniku w skali BASDAI ≥ 4 ○ wyniku dotyczącego oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 ○ wynik dotyczący całkowitej oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z innymi niż ZZSK chorobami zapalnymi, które mogłyby zaburzać ocenę sekukinumabu (w tym choroby zapalne jelit lub zapalenie błony naczyniowej oka)

Tabela 49. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego– inne choroby i schorzenia towarzyszące, parametry laboratoryjne, antykoncepcja, ciąża i laktacja/karmienie piersią; badania *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
JAKi	<i>Deodhar 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z diagnozą lub podejrzeniem całkowitej ankylozy kręgosłupa w wywiadzie ▪ Wykluczano pacjentów z jakimikolwiek zaburzeniami limfoproliferacyjnymi, takie jak choroba limfoproliferacyjna związana z wirusem Epsteina- 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak dyskrazji (ang. <i>blood dyscrasias</i>) w trakcie skriningu lub w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku obejmująca potwierdzone parametry laboratoryjne: stężenie hemoglobiny <10 g/dl, WBC $<3,0 \times 10^9/l$ (<3000 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Od kobiet w wieku rozrodczym wymagano ujemnego wyniku testu ciążowego przed włączeniem do badania

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<p>Barra (EBV-LPD), chłoniaki, białaczka w wywiadzie lub objawami sugerującymi trwającą chorobę limfatyczną</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z niedoborem odporności w wywiadzie lub krewnymi pierwszego stopnia z dziedzicznym niedoborem odporności ▪ Wykluczano pacjentów z oznakami czynnego lub utajonego lub nieodpowiednio leczonego zakażenia prątkami gruźlicy ▪ Wymagano braku nieleczonej lub nieodpowiednio leczonej gruźlicy w wywiadzie ▪ Wymagano braku nawracającego (>1 epizod) półpaśca lub rozsianego (1 epizod) półpaśca lub rozsianego (1 epizod) zakażenia opryszczką zwykłą w wywiadzie ▪ Wykluczano pacjentów z zakażeniem wirusem HIV, HBV lub HCV lub jakimkolwiek innym przewlekłym zakażeniem ▪ Wymagano braku alergii, nietolerancji lub nadwrażliwości na laktozę lub tofacytynib (CP-690,550) w wywiadzie (w tym chorzy na rzadką, dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktozy lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy); w przypadku pacjentów z nabytą nietolerancją laktozy badacze oceniali, czy objawy mają wystarczające nasilenie, aby wykluczyć pacjenta z badania ▪ Wymagano braku zakażenia protezy stawu w jakimkolwiek momencie (dotyczy protezy nadal wszczepionej) ▪ Wymagano braku zakażenia wymagającego hospitalizacji, pozajelitowej terapii przeciwdrobnoustrojowej lub innego klinicznie istotnego w ocenie badacza zdarzenia, w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku 	<p>mm³), ANC <1,5 × 10⁹/l (<1500 mm³), ALC <1,0 × 10⁹/l (<1000/mm³)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CrCl ≥40 ml/min podczas skriningu ▪ Stężenie bilirubiny całkowitej, AST lub ALT ≤1,5 × GGN podczas skriningu 	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wymagano braku zakażenia wymagającego leczenia przeciwdrobnoustrojowego w ciągu 2 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku ▪ Wymagano braku jakiegokolwiek stanu mogącego wpływać na wchłanianie leku podanego drogą doustną np. gastrektomia, klinicznie istotnej gastroenteropatii cukrzycowej lub niektóre zabiegi z zakresu chirurgii bariatrycznej takie jak: ominięcie żołądkowe. Zabiegi takie jak opaska żołądkowa, które nie powodują podzielenia żołądka na oddzielne komory nie stanowią kryterium wykluczenia ▪ Wymagano braku zagrożenia perforacją przewodu pokarmowego w ocenie badacza lub sponsora ▪ Wykluczano pacjentów z uzależnieniem od alkoholu lub substancji psychoaktywnych. Dopuszczono pacjentów, u których pełna remisja wynosi ≥ 6 mies. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Dodatkowo wykluczono pacjentów aktualnie stosujących marihuanę ▪ Wykluczano pacjentów z 12-odprowadzeniowym EKG w trakcie skriningu, którego wynik wskazuje na istotne klinicznie nieprawidłowości, które mogą wpływać na bezpieczeństwo pacjenta (np. ostry zawał mięśnia serca, ostre niedokrwienie serca lub ciężka arytmia) lub interpretację wyników badania (np. stały stymulowany rytm komorowy lub całkowity blok lewej odnogi pęczka Hissa) ▪ Wykluczano pacjentów z nowotworem aktualnie lub w wywiadzie, z wyjątkiem: wyleczonego lub usuniętego nieprzerzutowego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub szyjki macicy <i>in situ</i> w wywiadzie ▪ Wykluczano pacjentów z dużym urazem lub po zabiegu chirurgicznym w ciągu 1 miesiąca przed 		

Xeljanz (tofacetynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		podaniem pierwszej dawki badanego leku lub planowany zabieg chirurgiczny w czasie trwania badania		
	<i>van der Heijde 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wymagano braku jakichkolwiek zaburzeń limfoproliferacyjnych, takie jak choroba limfoproliferacyjna związana z wirusem Epsteina-Barra (EBV-LPD), chłoniaki, białaczka w wywiadzie lub objawy sugerujące aktualną chorobę limfatyczną ▪ Wykluczano pacjentów z niedoborem odporności w wywiadzie lub krewnymi pierwszego stopnia z dziedzicznym niedoborem odporności ▪ Wymagano braku zakażenia protezy stawu w jakimkolwiek momencie (dotyczy protezy nadal wszczepionej) ▪ Wymagano braku nawracającego (>1 epizod) półpaśca lub rozsianego (1 epizod) półpaśca lub rozsianego (1 epizod) zakażenia opryszczką zwykłą w wywiadzie ▪ Wykluczano pacjentów z zakażeniem wirusem HIV, HBV lub HCV lub jakimkolwiek innym przewlekłym zakażeniem ▪ Wymagano braku zakażenia wymagającego hospitalizacji, pozajelitowej terapii przeciwdrobnoustrojowej lub innego klinicznie istotnego w ocenie badacza zdarzenia, w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku ▪ Wymagano braku zakażenia wymagającego leczenia przeciwdrobnoustrojowego w ciągu 2 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku ▪ Wymagano braku jakiegokolwiek stanu mogącego wpływać na wchłanianie leku podanego drogą doustną np. gastrektomia, klinicznie istotnej gastroenteropatii cukrzycowej lub niektóre zabiegi z zakresu chirurgii bariatrycznej takie jak: ominięcie żołądkowe. Zabiegi takie jak opaska żołądkowa, 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak dyskrazji (ang. <i>Blood dyscrasis</i>) w trakcie skriningu lub w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku obejmująca potwierdzone parametry laboratoryjne: stężenie hemoglobiny <10g/dl; WBC <3,0×10⁹/l (<3000 mm³), ANC <1,2×10⁹/l (<1200 mm³), ALC <1,0×10⁹/l (<1000/mm³), PLT <100×10⁹/l (100000/mm³) ▪ CrCl ≥40 ml/min w trakcie skriningu ▪ Bilirubina całkowita, AST i ALT ≤1,5 × GGN w trakcie skriningu ▪ Brak innych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku lub mogą zaburzać interpretację wyników badania, które w ocenie badacza, uniemożliwiałyby włączenie pacjenta do badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące ciążę, kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują lub nie wyraziły zgody na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez co najmniej 1 cykl owulacyjny po podaniu ostatniej dawki badanego leku.

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<p>które nie powodują podzielenia żołądka na oddzielne komory nie stanowią kryterium wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z uzależnieniem od alkoholu lub substancji psychoaktywnych. Dopuszczono pacjentów, u których pełna remisja wynosi ≥ 6 mies. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. ▪ Wykluczano pacjentów, u których niemożliwe było wykonanie MRI: o masie ciała lub budowie ciała uniemożliwiającej wykonanie MRI, z jakimikolwiek przeciwwskazaniami do wykonania MRI, które w ocenie badacza lub ośrodka przeprowadzającego MRI stanowią ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta takie jak: rozrusznik serca, wszczepiony defibrylator serca, klipsy do tętniaków, zacisk naczyniowy tętnicy szyjnej, neurostymulator, pompa insulino-wa, pompa infuzyjna, stymulator zrostu kości, implanty ślimakowe, otologiczne i uszne, pacjentów z pasywnymi implantami o słabych właściwościach ferromagnetycznych w pobliżu cewki o częstotliwościach radiowych, które mogą powodować artefakty obrazu w obrębie kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych, pacjentów z ciężką klaustrofobią uniemożliwiająca wykonanie MRI ▪ Wykluczano pacjentów z 12-odprowadzeniowym EKG w trakcie skriningu, którego wynik wskazuje na istotne klinicznie nieprawidłowości, które mogą wpływać na bezpieczeństwo pacjenta (np. ostry zawał mięśnia serca, ostre niedokrwienie serca lub ciężka arytmia) lub interpretację wyników badania (np. stały stymulowany rytm komorowy lub całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa) ▪ Wymagano braku innych ciężkich, ostrych lub przewlekłych stanów medycznych lub psychiatrycznych, które mogą zwiększać ryzyko związane z 		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<p>udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku lub mogą zaburzać interpretację wyników badania, które w ocenie badacza, uniemożliwiłyby włączenie pacjenta do badania</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z nowotworem aktualnie lub w wywiadzie, z wyjątkiem: wyleczonego lub usuniętego nieprzerzutowego raka podstawnokórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub szyjki macicy in situ w wywiadzie ▪ Wykluczano pacjentów z dużym urazem lub po zabiegu chirurgicznym w ciągu 1 miesiąca przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub planowany zabieg chirurgiczny w czasie trwania badania 		
	<i>SELECT-AXIS 1</i> (van der Heijde 2019)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z nieprawidłowymi parametrami laboratoryjnymi w okresie skriningu przed podaniem pierwszej dawki ocenianego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ AST > 2 × GGN ○ ALT > 2 × GGN ○ eGFR < 40 ml/min/1,73 m² ○ hemoglobina < 10 g/dl ○ WBC < 2500/μl ○ ANC < 1500/μl; ○ ALC < 800/μl; ○ PLT < 100 000/μl. 	—
TNFi	<i>ASCEND</i> (Braun 2011)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa ▪ Wykluczano pacjentów z istotnymi schorzeniami współistniejącymi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z nieprawidłowymi parametrami laboratoryjnymi 	—
	<i>ASSERT</i> (van der Heijde 2005)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa 	—	—

Xeljanz (tofacetynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z fibromialgią, zapaleniem wątroby, HIV, po przeszczepieniu narządów, z chorobą nowotworową, stwardnieniem rozsianym, zastoinową niewydolnością serca. ▪ Wykluczano pacjentów z czynną lub utajoną gruźlicą oraz osoby z kontaktem z zakażonymi w ostatnim czasie. Wymagano prawidłowego RTG klatki piersiowej ≥ 3 miesięcy przed randomizacją oraz ujemnego wyniku skórniego testu oczyszczonej pochodnej białkowej tuberkuliny w celu wykrycia gruźlicy utajonej (w USA i Kanadzie) lub badania przesiewowego z ujemnym wynikiem dla gruźlicy utajonej wg lokalnych wytycznych dot. pacjentów z grup ryzyka lub z obniżoną odpornością (w Europie) ▪ Wykluczano pacjentów z poważnym zakażeniem w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją, z zakażeniem oportunistycznym w okresie 6 miesięcy przed skringiem 		
	<p>ATLAS (van der Heijden 2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wymagano od pacjentów wykonania skórnej próby tuberkulionowej oraz RTG klatki piersiowej w celu wykrycia utajonej gruźlicy. Dopuszczano udział pacjentów z utajoną gruźlicą o ile udokumentowano historię jej leczenia lub jeśli leczenie to rozpoczęto przed podaniem pierwszej dawki ocenianego leczenia. Wykluczano pacjentów z klinicznie czynną gruźlicą ▪ Wykluczano pacjentów z przebytymi w ostatnim czasie zakażeniami wymagającymi podania antybiotyków ▪ Wykluczano pacjentów z HIV i wirusowym zapaleniem wątroby ▪ Wykluczano pacjentów z znaczącymi chorobami kardiologicznymi, nerkowymi, neurologicznymi, 	-	-

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<p>psychiatrycznymi, endokrynologicznymi, metabolicznymi lub wątrobowymi w wywiadzie</p> <ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów z chorobami demielinizacyjnymi lub z stwardnieniem rozsianym w wywiadzie Wykluczano pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi lub nowotworami w wywiadzie, z wyjątkiem prawidłowo leczonego nieprzerzutowego raka płaskonabłonkowego lub raka podstawnokomórkowego i/lub miejscowego raka szyjki macicy <i>in situ</i> 		
	Bao 2014	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa Wymagano przeprowadzenia skórnej próby tuberkulinowej, badania krwi Quantiferon-TB Gold oraz RTG klatki piersiowej. Wykluczano chorych z czynną gruźlicą. Dopuszczano włączenie chorych z utajoną gruźlicą. 	–	–
	Barkham 2010	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów z czynną gruźlicą lub gruźlicą w wywiadzie Wykluczano pacjentów z zastoinową niewydolnością serca 	–	–
	Braun 2002	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa Wykluczano pacjentów z ciężkimi schorzeniami współistniejącymi. Wykluczano pacjentów z objawami lub oznakami ciężkich zaburzeń nerkowych, wątrobowych, hematologicznych, ze strony układu pokarmowego, endokrynologicznych, ze strony układu oddechowego, kardiologicznych, neurologicznych lub chorobami mózgu Wykluczano pacjentów z czynną gruźlicą w okresie wcześniejszych trzech lat 	–	–

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów ze zmianami w RTG klatki piersiowej wyjściowo ▪ Wykluczano pacjentów z poważnymi zakażeniami w okresie 2 miesięcy przed włączeniem ▪ Wykluczano pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi lub innymi nowotworami w okresie wcześniejszych 5 lat 		
	<i>Calin 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa ▪ Nie wymagano oceny zakażenia gruźlicą 	–	–
	<i>Enbrel AS (Davis 2003)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa ▪ Wykluczano pacjentów z poważnymi zakażeniami (wymagającymi dożylną antybiotykoterapii lub hospitalizacji) w ciągu 4 tygodni przed skriningiem 	–	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentki w ciąży
	<i>van der Heijde 2006a</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa ▪ Wykluczano pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, niestabilną dławicą piersiową, zastoinową niewydolnością serca, ciężką chorobą płuc, nowotworem, chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego ▪ Wykluczano pacjentów z poważnymi zakażeniami 	–	–
	<i>Giardina 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa 	–	–
	<i>GO-RAISE (Inman 2008)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa ▪ Wymagano, by pacjenci przedstawili prawidłowy wynik RTG klatki piersiowej z okresu 3 miesięcy przed randomizacją oraz wykonania skórnej 	–	–

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<p>próby tuberkulinowej i testu Quantiferon-TB Gold. Do badania włączano pacjentów z utajoną gruźlicą, o ile leczenie rozpoczęto przed lub jednocześnie z podaniem pierwszej dawki oceniającego leku. Wykluczano chorych z czynną gruźlicą lub utajoną gruźlicą lub dodatnim wynikiem skórnej próby tuberkulinowej przed skринingiem lub niedawnym kontaktem z osobą z czynną gruźlicą</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z poważnym zakażeniem w okresie 2 miesięcy przed randomizacją ▪ Wykluczano pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem ▪ Wykluczano pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby, HIV, po przeszczepieniu narządów, z nowotworami, stwardnieniem rozsianym lub zastoinową niewydolnością serca 		
	<i>Gorman 2002</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa stwierdzoną na podstawie objawów klinicznych lub radiograficznych ▪ Wykluczano pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie ▪ Wykluczano pacjentów z nowotworem w wywiadzie ▪ Wykluczano pacjentów z poważnymi zaburzeniami wątrobowymi, nerkowymi, hematologicznymi, neurologicznymi 	–	–
	<i>Hu 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ – 	–	–
	<i>Huang 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa ▪ Wymagano przeprowadzenia skórnej próby tuberkulinowej oraz RTG klatki piersiowej. Wykluczano pacjentów z czynną, nieleczoną gruźlicą. Dopuszczano udział pacjentów z gruźlicą 	–	–

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<p>utajoną, którzy otrzymywali leczenie przeciwo-gruźlicze lub byli w jego trakcie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym w obrębie kręgosłupa lub stawów w okresie ostatnich 2 miesięcy ▪ Wykluczano pacjentów seropozytywnych pod względem HIV, HBV, HCV ▪ Wykluczano pacjentów z niedawno przebyłym zakażeniem wymagającym specyficznego leczenia, listeriozą, histoplazmozą, zespołem niedoboru odporności lub przewlekłymi nawracającymi zakażeniami ▪ Wykluczano pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej zastoinową niewydolnością serca, przebyłym w ostatnim czasie udarem naczyniowym mózgu, chorobami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego lub nowotworem złośliwym w wywiadzie (z wyjątkiem przypadków skutecznie leczonego nieprzerzutowego nieczerniakowego raka skóry lub zlokalizowanego raka szyjki macicy <i>in situ</i>) 		
	Lambert 2007	▪ –	–	–
	RAPID-axSpA (Landewé 2014)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa ▪ Wykluczano pacjentów z czynną gruźlicą lub z grup wysokiego ryzyka gruźlicy ▪ Wykluczano pacjentów z HIV, HBV, HCV ▪ Wykluczano pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi lub ciężkimi lub zagrażającymi życiu zakażeniami (w okresie < 6 miesięcy przed włączeniem; w tym <i>Herpes zoster</i>) 	–	–

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
	COAST-V (van der Heijde 2018)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa ▪ Wykluczano pacjentów z przewlekłymi dolegliwościami bólowymi (tj. np. fibromialgia), które mogłyby zaburzać ocenę ▪ Wykluczano pacjentów z trwającymi lub odnotowanymi w wywiadzie chorobami limfoproliferacyjnymi lub oznakami lub objawami choroby limfoproliferacyjnej w ciągu 5 lat randomizacją ▪ Wykluczano chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie w ciągu 5 lat randomizacją ▪ Wykluczano chorych z hiperwolemią, zawałem mięśnia sercowego, niestabilizowaną niewydolnością serca lub oznakami nowo rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca lub inną poważną chorobą serca w ocenie badacza w okresie 12 tygodni przed randomizacją ▪ Wykluczano pacjentów z istotnymi niekontrolowanymi zdarzeniami naczyniowo-mózgowymi (np. niestabilną dusznicą bolesną, niestabilnym nadciśnieniem tętniczym, umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością serca [klasa III/IV wg NYHA] lub incydem naczyniowo-mózgowym w trakcie skriningu, które w opinii badacza stwarzają niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta związane z uczestnictwem w badaniu lub zakłócą interpretację jego wyników ▪ Wykluczano pacjentów z obecnością jakichkolwiek współistniejących zaburzeń oddechowych, wątrobowych, nerkowych, żołądkowo-jelitowych, endokrynologicznych, hematologicznych podczas skriningu, które w opinii badacza stwarzają niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta związane z uczestnictwem w badaniu lub zakłóca interpretację jego wyników 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z którąkolwiek ze wskazanych nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych w trakcie skriningu: <ul style="list-style-type: none"> ○ liczbę neutrofilii <1500 komórek/μl (< 1,50 \times 10³/μl lub <1,50 GI/l) ○ liczbę limfocytów <800 komórek/μl (<0,80 \times 10³/μl lub <0,80 GI/l) ○ liczbę płytek krwi <100 000 komórek/μl (<100 \times 10³/μl lub <100 GI/l) ○ AST lub ALT > 2,5 \times GGN ○ WBC <3000 komórek/μl (<3,00 \times 10³/μl lub <3,00 GI/l) ○ hemoglobina <8,5 g/dl (85,0 g/l) u mężczyzn i <8 g/dl (80 g/l) u kobiet ○ inne wyniki badań laboratoryjnych, które są poza normalnym zakresem referencyjnym dla populacji i są uważane za istotne klinicznie, według oceny badacza ▪ Wykluczano pacjentów, którzy oddali krew w objętości >450 ml w ciągu ostatnich 4 tygodni przed skriningiem lub zamierzają oddać krew w trakcie badania. Pacjenci, którzy oddali krew, mogą być poddani skriningowi wyłącznie raz, w okresie \geq4 tygodnie od pierwszego skriningu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ U mężczyzn wymagano zgody na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w okresie trwania badania i \geq 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki ocenianego leczenia ▪ U kobiet w wieku rozrodczym z ujemnym wynikiem prób ciążowych wymagano zgody na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji lub abstynencji w okresie trwania badania i \geq 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki ocenianego leczenia ▪ Wykluczano pacjentki w okresie laktacji lub karmiące piersią

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z stwierdzonymi w trakcie skriningu jakimikolwiek zaburzeniami neurologicznymi lub neuropsychiatrycznymi, które w opinii badacza stwarzają niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta związane z uczestnictwem w badaniu lub zakłóca interpretację jego wyników ▪ Wykluczano pacjentów ze znaczącymi niekontrolowanymi zaburzeniami neuropsychiatrycznymi; z próbami samobójczymi w ciągu 30 dni przed skriningiem oraz w dowolnym czasie między skriningiem a randomizacją; z wynikiem 3 w domenie 12 kwestionariusza QIDSSR16 w trakcie skriningu lub randomizacji lub ze skłonnościami samobójczymi w ocenie badacza ▪ Wykluczano pacjentów z trwającą lub stwierdzonymi w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (wśród krewnych pierwszego stopnia) zaburzeniami demielinizacyjnymi ▪ Wykluczano pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 12 tygodni przed randomizacją: mieli poważne zakażenie (np. zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej), byli hospitalizowani z powodu zakażenia lub otrzymywali dożylnie antybiotyki z powodu zakażenia lub u których w ciągu ostatnich 24 tygodni przed randomizacją wystąpiło poważne zakażenie kości lub stawów lub kiedykolwiek mieli zakażenie protezy stawu, zakażenie związane z obniżeniem odporności (w tym m.in. zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>, objawową histoplazmozę lub kokcydio-domikozę) ▪ Wykluczano pacjentów ze stwierdzonym niedoborem odporności lub obniżoną odporność w takim stopniu, że udział w badaniu stanowiłby niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta 		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów, którzy przechodzą lub przeszli półpasiec lub jakiegokolwiek inne klinicznie jawne zakażenie wirusem ospy wietrznej-półpaśca w ciągu 12 tygodni przed randomizacją ▪ Wykluczano pacjentów, którzy w ciągu 4 tygodni od randomizacji przeszli inne zakażenie, które w opinii badacza stanowiłoby niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta biorącego udział w badaniu. U chorych tych dopuszczano jednorazowo ponowny skrining w okresie ≥ 4 tygodni po ustąpieniu objawów. ▪ Wykluczano pacjentów, którzy przebyli zabieg chirurgiczny w obrębie stawu, który będzie podlegał ocenie w badaniu w okresie 8 tygodni przed randomizacją lub będą wymagali leczenia chirurgicznego stawu, który ma być oceniany w badaniu w ciągu pierwszych 16 tygodni badania ▪ Wykluczano pacjentów z alergią na gumę lub lateks ▪ Wykluczano pacjentów z alergią lub nadwrażliwością na jakąkolwiek terapię biologiczną, która stanowiłaby niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta biorącego udział w badaniu ▪ Wykluczano pacjentów z potwierdzoną lub podejrzewaną czynną lub utajoną gruźlicą ▪ Wykluczano pacjentów z HIV, HBC, HCV ▪ Wykluczano pacjentów z potwierdzonymi nieprawidłowościami w EKG, które są uważane za istotne klinicznie i stanowią niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta biorącego udział w badaniu ▪ Wykluczano pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania rezonansu magnetycznego (np. klaustrofobia, rozruszniki serca, klipsy tętniakowe, wewnętrzne fragmenty metali). W przypadku klaustrofobii dozwolona była 		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<p>premedykacja benzodiazepiną (badacz powinien ocenić potencjalne interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi lekami, takimi jak opiaty)</p> <ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania adalimumabu wynikającymi z Charakterystyki Produktu Leczniczego 		
	COAST W (Deodhar 2019)	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa Wykluczano pacjentów z trwającą lub potwierdzoną w wywiadzie chorobą limfoproliferacyjną lub objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi choroby limfoproliferacyjnej w ciągu 5 lat przed randomizacją; lub z nowotworem złośliwym w wywiadzie w ciągu 5 lat przed randomizacją Wykluczano pacjentów z przeciężeniem płynami, zawałem mięśnia sercowego, niewyrównaną niewydolnością serca lub dowodami na nowo rozpoznaną chorobę niedokrwienną serca lub z inną poważną chorobę serca w opinii badacza w ciągu 12 tygodni przed randomizacją Wykluczano pacjentów z obecnością istotnych niekontrolowanych incydentów naczyniowo-mózgowych (np. niestabilną dusznicą bolesną, niestabilnym nadciśnieniem tętniczym, umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością serca [klasa III/IV NYHA] lub incydem naczyniowo-mózgowym) w trakcie skringingu, które w opinii badacza, stwarzają niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta biorącego udział w badaniu lub zakłócają interpretację danych Wykluczano pacjentów z obecnością jakichkolwiek współistniejących zaburzeń oddechowych, wątroby, nerek, przewodu pokarmowego, endokrynologicznych, hematologicznych podczas 	<ul style="list-style-type: none"> Liczba neutrofilii <1500 komórek/μl (<1,50 \times 10³/μl lub <1,50 GI/l) w trakcie skringingu Liczba limfocytów <800 komórek/μl (<0,80 \times 10³/μl lub <0,80 GI/l) w trakcie skringingu Liczba płytek krwi <100 000 komórek/μl (<100 \times 10³/μl lub <100 GI/l) w trakcie skringingu AST lub ALT >2,5 \times GGN w trakcie skringingu WBC <3000 komórek/μl (<3,00 \times 10³/μl lub <3,00 GI/l) w trakcie skringingu Stężenie hemoglobiny <8,5 g/dl (85,0 g/l) u mężczyzn i <8,0 g/dl (80 g/l) u kobiet w trakcie skringingu 	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentki w ciąży U mężczyzn wymagano stosowania skutecznych metod antykoncepcji w trakcie trwania badania oraz \geq12 tygodni po podaniu ostatniej dawki ocenianego leczenia U kobiet w wieku rozrodczym wymagano abstynencji lub stosowania skutecznych metod antykoncepcji w trakcie trwania badania oraz \geq12 tygodni po podaniu ostatniej dawki ocenianego leczenia

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<p>skryningu, które w opinii badacza stwarzają niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta biorącego udział w badaniu lub zakłócają interpretację danych</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z obecnością jakichkolwiek zaburzeń neurologicznych lub neuropsychiatrycznych podczas badania skryningu, które w opinii badacza stwarzają niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta uczestniczącego w badaniu lub zakłóca interpretację danych. ▪ Wykluczano pacjentów z obecnością znaczących niekontrolowanych zaburzeń neuropsychiatrycznych; z próbą samobójczą w wywiadzie (w ciągu 30 dni przed skryningiem oraz w dowolnym czasie między skryningiem a randomizacją); lub z wynikiem 3 w punkcie 12 kwestionariusza QIDS-SR16 w trakcie randomizacji; lub ocenione przez badacza jako zagrożone samobójstwem ▪ Wykluczano pacjentów, którzy mają: <ul style="list-style-type: none"> ○ w ciągu ostatnich 12 tygodni przed randomizacją mieli poważne zakażenie (np. zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej), byli hospitalizowani z powodu zakażenia lub otrzymali dożylnie antybiotyki z powodu zakażenia ○ w ciągu ostatnich 24 tygodni przed randomizacją mieli poważne zakażenie kości lub stawów ○ kiedykolwiek mieli zakażenie sztucznego stawu lub zakażenie, które występuje ze zwiększoną częstością u osób o obniżonej odporności (w tym m.in. zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>, objawowa histoplazmozę lub kokcydioidomikozę) 		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów, którzy mają stwierdzony niedobór odporności lub mają obniżoną odporność w takim stopniu, że udział w badaniu stanowiłby niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta ▪ Wykluczano pacjentów z podejrzaną lub potwierdzoną czynną lub utajoną gruźlicą ▪ Wykluczano pacjentów z HIV, HBV, HCV ▪ Wykluczano pacjentów z nieprawidłowościami w elektrokardiogramie, które są uważane za istotne klinicznie i mogą stanowić niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta biorącego udział w badaniu ▪ Wykluczano pacjentów, którzy mieli lub mają zakażenie półpaścem lub jakiegokolwiek inne klinicznie jawne zakażenie wirusem ospy wietrznej-półpaśca w ciągu 12 tygodni przed randomizacją ▪ Wykluczano pacjentów, którzy w okresie 4 tygodni przed randomizacją mieli inne aktywne lub niedawno przebyte zakażenie, które w opinii badacza stanowiłoby niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta biorącego udział w badaniu. Pacjentów tych można było jednorazowo poddać ponownemu skriningowi ≥ 4 tygodnie po ustąpieniu objawów ▪ Wykluczano pacjentów ze znaną alergią lub nadwrażliwością na jakąkolwiek terapię biologiczną, która stanowiłaby niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta biorącego udział w tym badaniu ▪ Wykluczano pacjentów, którzy przebyli leczenie chirurgiczne stawu, który ma być oceniany w badaniu w ciągu 8 tygodni przed randomizacją lub będą wymagali leczenia chirurgicznego stawu, który ma być oceniany w badaniu w ciągu pierwszych 16 tygodni badania 		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów, którzy przebyli jakikolwiek poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 8 tygodni przed randomizacją lub będą wymagać poważnego zabiegu chirurgicznego w trakcie badania, który w opinii badacza i w porozumieniu z sponsorem lub osobą przez niego wyznaczoną stanowiłby niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta Wykluczano pacjentów aktualnie lub wcześniej uczestniczących w badaniach klinicznych 		
	MEASURE 2 (Baeten 2015, Sieper 2017)	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa Wykluczano pacjentów z potwierdzonym w badaniu RTG lub MRI zakażeniem lub procesem nowotworowym Wykluczano pacjentów z aktywnym zakażeniem układowym w okresie 2 tygodni przed włączeniem 	—	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentki w ciąży i w okresie laktacji
	MEASURE 4 (Kivitz 2018)	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa Wykluczano pacjentów z potwierdzonym w badaniu RTG lub MRI zakażeniem lub procesem nowotworowym Wykluczano pacjentów z aktywnym zakażeniem układowym w okresie 2 tygodni przed włączeniem Wykluczano pacjentów z gruźlicą 	—	—
	MEASURE 5 (Huang 2020)	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów z całkowitą ankylozą kręgosłupa Wykluczano pacjentów z potwierdzonym zakażeniem lub procesem nowotworowym w badaniu RTG lub MRI wykonanym w okresie 3 miesięcy przed skriningiem i ocenianym przez wykwalifikowanego badacza 	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby, tj. AST, ALT, fosfataza alkaliczna i stężenie bilirubiny w surowicy, które wskazują na klinicznie istotną chorobę wątroby lub uszkodzenia wątroby. Kierowano się następującymi kryteriami: <ul style="list-style-type: none"> żaden pojedynczy parametr nie może przekroczyć $2 \times$ GGN. Pojedynczy parametr 	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentki w ciąży i w okresie laktacji Kobiety w okresie rozrodczym, z wyjątkiem pacjentek wyrażających zgodę na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w okresie trwania badania lub dłużej (zależnie od lokalnych warunków rejestracyjnych leków)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z schorzeniami metabolicznymi, hematologicznymi, nerkowymi, wątrobowymi, układu oddechowego, neurologicznymi, endokrynologicznymi, kardiologicznymi, zakażeniami lub chorobami układu pokarmowego, które w opinii badacza wpływają na spadek odporności u pacjenta i/lub stanowiłyby niedopuszczalne ryzyko z uwagi na stosowane leczenie immunomodulujące ▪ Wykluczano pacjentów z poważnymi problemami zdrowotnymi lub chorobami, w tym m.in. niekontrolowanym nadciśnieniem ($\geq 160/95$ mmHg), zastoinową niewydolnością serca (klasa III lub IV wg NYHA), niekontrolowaną cukrzycą lub w bardzo złym stanie funkcjonalnym uniemożliwiającym samoopiekę ▪ Wykluczano pacjentów z urazem nerek, kłębuszkowym zapaleniem nerek lub pacjentów z tylko jedną nerką w wywiadzie ▪ Wykluczano pacjentów z aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi (z wyjątkiem przeziębienia) w ciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją ▪ Wykluczano pacjentów z trwającą, przewlekłą lub nawracającą chorobą zakaźną lub objawami zakażenia gruźlicą, (na podstawie skórnej próby tuberkulinowej lub testu QuantiFERON TB-Gold). Pacjenci z dodatnim wynikiem testu mogli wziąć udział w badaniu, jeśli dalsze badania wykazały, że pacjent nie ma dowodów na czynną gruźlicę. W przypadku stwierdzenia obecności gruźlicy utajonej należało rozpocząć leczenie zgodnie z lokalnymi wytycznymi krajowymi ▪ Wykluczano pacjentów z HIV, HBV HCV stwierdzonym podczas skriningu lub randomizacji ▪ Wykluczano pacjentów z chorobą limfoproliferacyjną w wywiadzie lub jakimkolwiek znanym 	<p>podniesiony do $2 \times$ GGN należy ponownie sprawdzić tak szybko, jak to możliwe, a we wszystkich przypadkach, przynajmniej przed włączeniem/randomizacją, aby wykluczyć błąd laboratoryjny</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej powyżej $2 \times$ GGN należy zróżnicować bilirubinę całkowitą na bilirubinę reagującą bezpośrednio i pośrednio <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy przekraczającym $1,5$ mg/dl ($132,6$ μmol/l) ▪ Wykluczano pacjentów z WBC $<3000/\mu$l lub płytek krwi $<100\ 000/\mu$l lub neutrofilii $<1500/\mu$l lub hemoglobiny $<8,5$ g/dl (85 g/l) ▪ Wykluczano pacjentów, którzy oddali lub utracili krew w objętości ≥ 400 ml w ciągu 8 tygodni przed pierwszym podaniem leku 	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Inne choroby i schorzenia towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią
		<p>nowotworem złośliwym lub nowotworem złośliwym dowolnego układu narządów w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub rógowacenia słonecznego, które były leczone bez objawów nawrotu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, raka szyjki macicy in situ lub nieinwazyjnych złośliwych polipów jelita grubego, które zostały usunięte)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczano pacjentów z ciężką postępującą lub niekontrolowaną chorobą, która w ocenie badacza wykluczała z udziału w badaniu ▪ Wykluczano pacjentów z niezdolnością lub niechęcią do wielokrotnego nakłucia żyły (np. z powodu złej tolerancji lub braku dostępu do żył) ▪ Wykluczano pacjentów z jakimkolwiek stanem medycznym lub psychiatrycznym, który w opinii badacza uniemożliwiłby uczestnikowi przestrzeganie protokołu lub ukończenie badania zgodnie z protokołem ▪ Wykluczano pacjentów nadużywających alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed randomizacją ▪ Wykluczano pacjentów z nadwrażliwością na badany lek lub na inne leki ze zbliżonej klasy chemicznej 		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Tabela 50. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – wcześniejsze leczenie; badania *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

Klasa leków	Badanie	Wcześniejsze leczenie			
		bLMPCh/csLMPCh	ksLMPCh	NLPZ	inne leki i szczepionki
JAKi	<i>Deodhar 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Z badania wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali lub aktualnie otrzymują JAKi • Do badania byli włączani pacjenci określani jako TNFi-IR, którzy musieli otrzymać ≥ 1, ale ≤ 2 zatwierdzone leki biologiczne: inhibitory TNF, które zostały podane zgodnie z zaleceniami i były niewystarczająco skuteczne po minimalnym czasie leczenia i/lub pacjenci wykazywali nietolerancje po ≥ 1 dawce: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 3 mies. leczenia adalimumabem ○ ≥ 3 mies. leczenia etanerceptem ○ ≥ 4 wlewy infliksymabu ○ ≥ 3 wstrzyknięcia golimumabu ○ ≥ 3 mies. leczenia certolizumabem • Dodatkowo nietolerancja inhibitorów TNF została zdefiniowana jako wystąpienie TRAEs (np. reakcje na wlew/wstrzyknięcie, zakażenia, zmiany w parametrach laboratoryjnych itp.). Zakończenie leczenia z powodów ekonomicznych nie było klasyfikowane jako nietolerancja 	<ul style="list-style-type: none"> • Z badania wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali lub aktualnie otrzymują inną ukierunkowaną terapię ksLMPCh • Dozwolone było stosowanie ksLMPCh (MTX, SSZ), o ile były stosowane podczas skriningu, a ich dawowanie powinno być kontynuowane przez cały okres badania, a dawki nie powinny być zmieniane 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywna choroba pomimo stosowania NLPZ lub nietolerancja NLPZ zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 2 przypadki niewystarczającej odpowiedzi klinicznej (≥ 4 tyg. stosowania) lub nietolerancja ≥ 2 doustnych NLPZ. Niewystarczająca odpowiedź na wcześniejszy NLPZ lub TNFi zdefiniowana została jako: brak wystarczającej odpowiedzi klinicznej w ocenie klinicznej lub wystąpienia AEs związanego z leczeniem (np. AEs prowadzące do zakończenia leczenia) pacjenta wcześniej leczonego z powodu ZZSK ○ Nietolerancja NLPZ została zdefiniowana jako: zakończenie leczenia NLPZ z powodu wystąpienia AEs związanych ze stosowanym leczeniem (np. reakcja alergiczna, objawy żołądkowo-jelitowe, nadciśnienie tętnicze itp.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dozwolono było włączenie pacjentów, którzy otrzymują doustne GKS (nie w postaci wstrzyknięć), o ile otrzymywali oni stabilną dawkę ≤ 10 mg/dzień prednizonu lub odpowiednika przez 1 tydzień przed podaniem pierwszej dawki badanego leku • Z badania wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali lub aktualnie otrzymują talidomid lub otrzymują inne dodatkowe zabronione w protokole leczenie • Z badania wykluczano pacjentów stosujących jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie zmniejszające liczbę limfocytów, ale nie celowane na zmniejszenie limfocytów B (np. alemtuzumab, efalizumab), lekami alkilującymi (np. cyklofosfamid lub chlorambucyl) lub całkowite napromieniowanie (ang. Irradiation) układu limfatycznego • Wykluczano pacjentów szczepionych żywymi lub atenuowanymi szczepionkami w ciągu 6 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub z planowanym szczepieniem takimi szczepionkami w jakimkolwiek momencie trwania leczenia lub w ciągu 6 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanego leku

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Wcześniejsze leczenie			
		bLMPCh/csLMPCh	ksLMPCh	NLPZ	inne leki i szczepionki
	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano chorych aktualnie otrzymujących bLMPCh 	<ul style="list-style-type: none"> Z badania wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali lub aktualnie otrzymują JAKi Wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali lub aktualnie otrzymują inhibitory czynnika martwicy nowotworu (TNFi) lub inny lek biologiczny 	<ul style="list-style-type: none"> Z badania wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali lub aktualnie otrzymują inną ukierunkowaną terapię ksLMPChS Dozwolono kontynuowanie stosowania MTX, SSZ w stabilnych dawkach (<10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika) 	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano niewystarczającej odpowiedzi na ≥ 2 doustne NLPZ w wywiadzie lub nietolerancji wcześniejszego leczenia NLPZ 	<ul style="list-style-type: none"> Z badania wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali lub aktualnie otrzymują talidomid lub otrzymują inne dodatkowe zabronione w protokole leczenie Dozwolono kontynuowanie stosowania doustnych GKS w stabilnych dawkach (<10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika) Brak jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia lekami alkilującymi (np. cyklofosfamid lub chlorambucyl), całkowitego napromieniowania układu limfatycznego i inne Wykluczano pacjentów, którzy uczestniczyli w innym badaniu klinicznym i stosowali leki będące w fazie badań w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i/lub podczas trwania badania (z wyjątkiem badań obserwacyjnych bez zaplanowanej interwencji w trakcie skriningu) Wykluczano pacjentów szczepionych żywymi lub atenuowanymi szczepionkami w ciągu 6 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub z planowanym szczepieniem takimi szczepionkami w jakimkolwiek momencie trwania leczenia lub w ciągu 6 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanego leku
	<p><i>van der Heijde 2017</i></p>				

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa le- ków	Badanie	Wcześniejsze leczenie			
		bLMPCh/csLMPCh	ksLMPCh	NLPZ	inne leki i szczepionki
	<i>SELECT- AXIS 1 (van der Heijde 2019)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów wcześniej stosujących jakiegokolwiek JAKi lub inne bLMPCh o potencjalnym wpływie na ZZSK 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolono włączenie chorych, którzy stosowali ksLMPCh (MTX w dawce ≤ 25 mg/tydzień, SSZ w dawce ≤ 3 g/dzień, LEF w dawce ≤ 20 mg/dzień, HCQ w dawce ≤ 400 mg/dzień) o ile były stosowane w stabilnych dawkach w okresie ≥ 28 dni przed włączeniem. Dozwolono stosowane skojarzenia do dwóch wymienionych ksLMPCh, z wyjątkiem skojarzenia MTX+LEF Wykluczano pacjentów stosujących ksLMPCh inne niż wymienione w okresie 28 dni lub 5 okresów półtrwania (zależnie który był dłuższy) przed włączeniem 	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano niewystarczającej odpowiedzi na ≥ 2 doustne NLPZ stosowane w okresie ≥ 4 tygodni w maksymalnej tolerowanej dawce w wywiadzie lub nietolerancji wcześniejszego leczenia NLPZ Dopuszczano włączenie chorych stosujących NLPZ jako leczenie dodatkowe, o ile były stosowane w stabilnych dawkach w okresie ≥ 14 dni przez włączeniem 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolono włączenie chorych, którzy stosowali doustne GKS (w dawce ≤ 10 mg prednizonu lub jego równoważnika), o ile były stosowane w stabilnych dawkach w okresie ≥ 14 dni przez włączeniem Dopuszczano włączenie chorych stosujących GKS wziewne lub w podaniu miejscowym Dopuszczano włączenie chorych stosujących tramadol, skojarzenie acetaminofenu i kodeiny lub hydrokodonu i/lub nieopiodowe leki przeciwbólowe jako leczenie dodatkowe, o ile były stosowane w stabilnych dawkach w okresie ≥ 14 dni przez włączeniem Wykluczano pacjentów stosujących inne niż wskazane opioidowe środki przeciwbólowe lub marihuanę do wziewów w okresie Wykluczano pacjentów stosujących GKS w iniekcji dostawowej, w okolicy kręgosłupa/kręgosłup lub przyjmujących je pozajelitowo w okresie 28 dni przed włączeniem 14 dni przez włączeniem Wykluczano pacjentów stosujących apremilast lub talidomid w okresie 28 dni lub 5 okresów półtrwania (zależnie który był dłuższy) przed włączeniem

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Wcześniejsze leczenie			
		bLMPCh/csLMPCh	ksLMPCh	NLPZ	inne leki i szczepionki
TNFi	ASCEND (Braun 2011)	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów wcześniej stosujących etanercept lub inne TNFi lub inne leki biologiczne w dowolnym momencie 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolono włączenie chorych, którzy stosowali ksLMPCh (MTX i HCQ) o ile były stosowane w stabilnych dawkach w okresie ≥ 4 tygodni przed włączeniem Wykluczano pacjentów leczonych SSZ w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem lub z nietolerancją lub niepowodzeniem leczenia SSZ Wykluczano pacjentów z niepowodzeniem leczenia > 1 LMPCh, wyjściowo stosujących > 1 LMPCh 	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano niepowodzenia leczenia ≥ 1 NLPZ przyjmowanym przez okres ≥ 3 miesięcy w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej dawce (o ile nie były przeciwwskazane) Dozwolono włączenie chorych, którzy stosowali pojedyncze dawki dostutnych NLPZ w okresie ≥ 2 tygodni przez włączeniem Wykluczano pacjentów wyjściowo stosujących > 1 NLPZ 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolono włączenie chorych, którzy stosowali pojedyncze dawki dostutnych GKS w okresie ≥ 2 tygodni przez włączeniem Wykluczano pacjentów stosujących GKS w podaniu dożylnym, dostawowym, domięśniowym lub podskórnym w okresie 4 tygodni przed skринingiem Wykluczano pacjentów stosujących kiedykolwiek bisfosfoniany
	ASSERT (van der Heijde 2005)	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów stosujących kiedykolwiek IFX lub inne TNFi w okresie ostatnich 3 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów stosujących ksLMPCh(SSZ lub MTX) w okresie 2 tygodni przed skринingiem Wykluczano pacjentów stosujących ksLMPCh inne niż SSZ lub MTX w okresie 6 miesięcy przed skринingiem 	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano uprzedniego stosowania lub nietolerancji NLPZ Dozwolono włączenie chorych stosujących dodatkowe leczenie NLPZ, o ile były stosowane w stabilnych dawkach 	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczono pacjentów stosujących GKS w okresie 2 miesiąca przed skринingiem Wykluczano pacjentów stosujących leczenie cytotoksyczne w okresie 12 miesięcy przed skринingiem Dozwolono włączenie chorych stosujących dodatkowe leczenie paracetamolem
	ATLAS (van der Heijde 2006)	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów stosujących kiedykolwiek TNFi 	<ul style="list-style-type: none"> Dopuszczano włączenie chorych stosujących uprzednio ≥ 1 ksLMPCh Dozwolono włączenie chorych, którzy kontynuowali leczenie MTX (w dawce ≤ 25 mg/tydzień) lub SSZ (w dawce ≤ 3 mg/dzień) lub HCQ (w dawce ≤ 400 mg/dzień) o ile ich dawki pozostawały stabilne w okresie ≥ 4 tygodni przed wizytą wyjściową 	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano nieadekwatnej odpowiedzi lub nietolerancji ≥ 1 NLPZ w ocenie badacza Dozwolono włączenie chorych, którzy kontynuowali leczenie NLPZ, o ile ich dawki pozostawały stabilne w okresie ≥ 4 tygodni przed wizytą wyjściową 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolono włączenie chorych, którzy kontynuowali leczenie GKS (prednizonem lub jego równoważnikiem w dawce ≤ 10 mg/dzień) o ile ich dawki pozostawały stabilne w okresie ≥ 4 tygodni przed wizytą wyjściową Wykluczano pacjentów stosujących GKS w iniekcji dostawowej w okresie 4 tygodni przed włączeniem

Xeljanz (tofacetynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Wcześniejsze leczenie			
		bLMPCh/csLMPCh	ksLMPCh	NLPZ	inne leki i szczepionki
			<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów stosujących kiedykolwiek inne ksLMPCh 		<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów stosujących kiedykolwiek AZA, CYC
	<i>Bao 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów kiedykolwiek stosujących TNFi 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolono włączenie chorych, którzy kontynuowali leczenie ksLMPCh (MTX, SSZ i HCQ) o ile ich dawki pozostawały stabilne w okresie badania 	–	–
	<i>Barkham 2010</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolono włączenie pacjentów, którzy kontynuowali leczenie ksLMPCh (MTX lub SSZ) o ile ich dawki pozostawały stabilne w okresie badania 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolono włączenie chorych, którzy kontynuowali leczenie NLPZ, o ile ich dawki pozostawały stabilne w okresie badania 	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów stosujących GKS w okresie ostatniego miesiąca
	<i>Braun 2002</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów stosujących LMPCh w okresie 4 tygodni przed skriningiem 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolono włączenie chorych, którzy kontynuowali leczenie NLPZ, o ile ich dawki pozostawały stabilne w okresie badania (nie była dopuszczane zwiększenie dawki, jednak dopuszczano jej zmniejszenie) 	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów stosujących doustne GKS w okresie 4 tygodni przed skriningiem
	<i>Calin 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów kiedykolwiek stosujących TNFi (w tym etanercept) 	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów stosujących ksLMPCh inne niż MTX, SSZ lub HCQ w okresie 4 tygodni przed włączeniem 	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów stosujących wiele NLPZ lub stosujących NLPZ w zmienianym dawkowaniu w okresie 2 tygodni przed włączeniem 	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów stosujących GKS w dawce > 10 mg prednizonu
	<i>Enbrel AS (Davis 2003)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów wcześniej stosujących TNFi 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolone było stosowanie ksLMPCh (MTX, SSZ), o ile były stosowane w stabilnych dawkach. Wykluczano pacjentów, którzy stosowali ksLMPCh inne niż wymienione w okresie 4 tygodni przed włączeniem 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolone było stosowanie NLPZ, o ile ich dawki były stabilne w okresie 2 tygodni przed włączeniem i w trakcie trwania badania 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolone było stosowanie GKS (w dawce do 10 mg/dzień prednizonu lub jego równoważnika), o ile ich dawki były stabilne w okresie 2 tygodni przed włączeniem i w trakcie trwania badania Dozwolone było stosowanie środków przeciwbólowych, w tym paracetamolu, kodeiny, hydrokodonu, oksykodonu i tramadolu w standardowym dawkowaniu

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Wcześniejsze leczenie			
		bLMPCh/csLMPCh	ksLMPCh	NLPZ	inne leki i szczepionki
	<i>van der Heijde 2006a</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów wcześniej stosujących TNFi (w tym etanercept) lub inne leki biologiczne 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolone było stosowanie ksLMPCh (MTX, SSZ lub HCQ), o ile ich dawki były stabilne w okresie > 4 tygodni przed randomizacją Wykluczano pacjentów, którzy stosowali ksLMPCh inne niż wymienione w okresie 4 tygodni przed włączeniem 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolone było stosowanie doustnych NLPZ, o ile ich dawki były stabilne w okresie > 2 tygodni przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolone było stosowanie doustnych GKS (w dawce do 10 mg/dzień), o ile ich dawki były stabilne w okresie > 2 tygodni przed randomizacją
	<i>Giardina 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano, by chorzy nie stosowali wcześniej TNFi 	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano, by chorzy nie stosowali wcześniej ksLMPCh 	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano braku odpowiedzi na leczenie NLPZ 	–
	<i>GO-RAISE (Inman 2008)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów kiedykolwiek stosujących TNFi, rytuksymab lub natalizumab Wykluczano pacjentów stosujących alefacept lub efalizumab w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki ocenianego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano nieadekwatnej odpowiedzi na wcześniejsze lub trwające leczenie csDRMARDs¹ Dozwolone było kontynuowanie leczenia ksLMPCh (MTX, SSZ, HCQ), o ile było stosowane w stabilnych dawkach w trakcie badania Niedozwolone było stosowanie innych niż wymienione ksLMPCh lub LEF w okresie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki ocenianego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano nieadekwatnej odpowiedzi na wcześniejsze lub trwające leczenie NLPZ stosowane nieprzerwanie przez okres 3 miesięcy w maksymalnej zalecanej dawce lub krócej w przypadku nietolerancji, toksyczności lub przeciwwskazań¹ Dozwolone było kontynuowanie leczenia NLPZ, o ile było stosowane w stabilnych dawkach w trakcie badania 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolone było kontynuowanie leczenia GKS, o ile było stosowane w stabilnych dawkach w trakcie badania Niedozwolone było stosowanie leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym Wykluczano pacjentów kiedykolwiek stosujących leczenie cytotoksyczne
	<i>Gorman 2002</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolone było kontynuowanie leczenia ksLMPCh (MTX w dawce ≤20 mg/tydzień; SSZ w dawce ≤3 g/dzień), o ile było stosowane w stabilnych dawkach w okresie ≥4 tygodni przed randomizacją i przez cały okres badania 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolone było kontynuowanie leczenia NLPZ, o ile było stosowane w stabilnych dawkach w okresie ≥4 tygodni przed randomizacją i przez cały okres badania 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolone było kontynuowanie leczenia GKS (w dawce ≤ 10 mg/dzień prednizonu), o ile było stosowane w stabilnych dawkach w okresie ≥4 tygodni przed randomizacją i przez cały okres badania Dozwolone było kontynuowanie leczenia iniekcjami złota (w dawce ≤50 mg/miesiąc), o ile było stosowane w stabilnych dawkach w okresie ≥4

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Wcześniejsze leczenie			
		bLMPCh/csLMPCh	ksLMPCh	NLPZ	inne leki i szczepionki
					tygodni przed randomizacją i przez cały okres badania
	<i>Hu 2012</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolone było kontynuowanie leczenia ksLMPCh (MTX w dawce ≤ 25 mg/tydzień, SSZ ≤ 3 mg/dzień), o ile było stosowane w stabilnych dawkach w okresie ≥4 tygodni przed włączeniem 	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano braku odpowiedzi lub nietolerancji ≥1 NLPZ Dozwolone było kontynuowanie leczenia NLPZ, o ile było stosowane w stabilnych dawkach w okresie ≥4 tygodni przed włączeniem 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolone było kontynuowanie leczenia GKS (w dawce ≤ 10 mg/dzień prednizonu lub jego równoważnika), o ile było stosowane w stabilnych dawkach w okresie ≥4 tygodni przed włączeniem
	<i>Huang 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów kiedykolwiek stosujących TNFi, natalizumabu lub efalizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolone było kontynuowanie leczenia ksLMPCh (MTX w dawce ≤ 25 mg/tydzień, SSZ ≤ 3 mg/dzień), o ile było stosowane w stabilnych dawkach przez cały okres z kontrolą placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano braku odpowiedzi lub nietolerancji ≥1 NLPZ 	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów, którym w okresie ostatnich 28 dni podawano dostawowo, do kręgosłupa lub w jego okolicy GKS Wykluczano pacjentów stosujących leki tradycyjnej medycyny chińskiej w okresie 28 dni przed włączeniem Dozwolone było stosowanie GKS w dawce ≤ 10 mg/dzień prednizonu), o ile było stosowane w stabilnych dawkach przez cały okres z kontrolą placebo Dozwolone było stosowanie leków przeciwbólowych o ile było stosowane w stabilnych dawkach przez cały okres z kontrolą placebo
	<i>Lambert 2007</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano braku odpowiedzi ≥1 csDMRADs (np. MTX, SSZ) ¹ Dozwolone było kontynuowanie leczenia ksLMPCh (MTX w dawce ≤ 25 mg/tydzień, SSZ ≤ 3 mg/dzień, HCQ w dawce ≤ 400 mg/dzień), o ile było stosowane w stabilnych dawkach w okresie 4 tygodni przed włączeniem 	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano braku odpowiedzi lub nietolerancji ≥1 NLPZ ¹ Dozwolone było kontynuowanie leczenia NLPZ, o ile było stosowane w stabilnych dawkach w okresie 4 tygodni przed włączeniem 	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolone było stosowanie GKS w dawce ≤ 10 mg/dzień prednizonu lub jego równoważnika), o ile było stosowane w stabilnych dawkach w okresie 4 tygodni przed włączeniem

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Wcześniejsze leczenie			
		bLMPCh/csLMPCh	ksLMPCh	NLPZ	inne leki i szczepionki
	<i>RAPID-axSpA</i> (Landewé 2014)	<ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczano włączenie do ≤40% pacjentów stosujących TNFi w okresie > 3 miesięcy (lub > 28 dni w przypadku etanerceptu) przed włączeniem, o ile leczenie to zostało przerwane z innych przyczyn niż pierwotne niepowodzenia leczenia (np. wtórne niepowodzenie) • Wykluczano pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na > 2 bLMPCh lub > 1 TNFi lub z pierwotnym niepowodzeniem leczenia TNFi • Wykluczano pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na certolizumab pegol 	–	<ul style="list-style-type: none"> • Wymagano niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji ≥1 NLPZ w ciągu ≥ 4 tygodni (30 dni) nieprzerwanego leczenia (w maksymalnej tolerowanej dawce) lub ≥2 tygodni leczenia dla każdego z ≥ 2 NLPZ 	–
IL-17i	<i>COAST-V</i> (van der Heijde 2018)	<ul style="list-style-type: none"> • Wykluczano pacjentów stosujących kiedykolwiek wcześniej lub obecnie leczenie biologiczne lub leczenie immunomodulujące w tym JAKi, TNFi, iIL-1, iIL-6, iIL-23, iIL-17 (w tym iksekizumab), iIL-17R, terapię celowaną na komórki T lub B • Wykluczano pacjentów stosujących aktualnie denosumab lub leczonych denosumabem w okresie 6 miesięcy przed randomizacją • Wykluczano pacjentów aktualnie uczestniczących, uczestniczących w przeszłości lub wykluczonych z innego badania, w którym stosowane było leczenie eksperymentalne będące terapiami biologicznymi lub immunomodulującymi 	<ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczano włączenie pacjentów wcześniej stosujących ksLMPCh (MTX doustnie lub dojelitowo w dawce ≤ 25 mg/tydzień, SSZ w dawce ≤ 3 mg/dzień, HCQ w dawce 400 mg/dzień), o ile były stosowane w stabilnych dawkach w okresie 4 tygodni przed randomizacją i nie były stosowane w skojarzeniu z innymi ksLMPCh • Wykluczano pacjentów stosujących inne niż wymienione ksLMPCh w okresie 4 tygodni przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> • Wymagano nieadekwatnej odpowiedzi (w ocenie badacza) na ≥ 2 NLPZ w okresie leczenia ≥ 4 tygodni w dawkach terapeutycznych lub nietolerancji NLPZ • Wymagano, by pacjenci byli poddawani leczeniu ZZSK w okresie ≥ 12 tygodni przed skринingiem (leczenie to mogło obejmować np. NLPZ, fizjoterapię itp.) • W przypadku pacjentów stosujących NLPZ wymagano by dawki były stabilne w okresie ≥ 2 tygodni przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> • Wykluczano pacjentów stosujących doustne GKS w dawce > 10 mg/dzień prednizonu lub jego równoważnika • Dopuszczano włączenie pacjentów wcześniej stosujących doustne GKS w dawce ≤ 10 mg/dzień prednizonu lub jego równoważnika, o ile były stosowane w stabilnych dawkach w okresie 4 tygodni przed randomizacją • Wykluczano pacjentów stosujących GKS w iniekcji dostawowej, domięśniowej lub dożylniej w okresie 6 tygodni przed randomizacją lub co do których zachodzi podejrzenie, że będzie konieczne pozajelitowe podanie GKS w czasie okresu badania z zaślepieniem

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa le- ków	Badanie	Wcześniejsze leczenie			
		bLMPCh/csLMPCh	ksLMPCh	NLPZ	inne leki i szczepionki
					<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów stosujących inhibitory COX-2 wymagano by dawki były stabilne w okresie ≥ 2 tygodni przed randomizacją • Wykluczano pacjentów stosujących inne leczenie (tj. np. sole złota, azatioprynę, cyklosporynę, dapson, 6-merkaptopurynę, mykofenolan mofetylu lub inne leki immunosupresyjne) w okresie 4 tygodni przed randomizacją • Wykluczano pacjentów aktualnie uczestniczących, uczestniczących w przeszłości lub wykluczonych z innego badania, w którym stosowane było leczenie eksperymentalne lub niezatwierdzone leki lub technologie nielekowe w okresie 30 dni przed skringiem lub 5 okresów półtrwania od ostatniego podania ocenianego leczenia, zależnie które było dłuższe • Wykluczano pacjentów aktualnie uczestniczących w innych badaniach klinicznych lub innych badaniach medycznych, które nie zostały uznane za naukowo lub klinicznie kompatybilne z prowadzonym badaniem • Wykluczano pacjentów stosujących opioidowe leki przeciwbólowe w średniej dawce dobowej > 30 mg/dzień morfiny lub jej równownika w okresie 6 tygodni przed randomizacją. Wyjątek stanowili

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa le- ków	Badanie	Wcześniejsze leczenie			
		bLMPCh/csLMPCh	ksLMPCh	NLPZ	inne leki i szczepionki
					<p>pacjenci, u których ból mógł być czynnikiem zakłócającym MRI i którzy mogli otrzymać premedykację w dawce ≥ 30 mg/dzień morfiny lub jej równoważnika w dniu przeprowadzenia MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów, którzy przyjęli żywą szczepionkę w okresie 12 tygodni przed randomizacją lub z zamiarem jej przyjęcia w czasie trwania badania lub w ciągu 12 tygodni od ukończenia leczenia w badaniu lub uczestniczących w badaniach klinicznych nad szczepionkami w ciągu 12 tygodni przed randomizacją Wykluczano pacjentów po podaniu szczepionki BCG w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją lub z zamiarem jej podania w trakcie badania lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia w badaniu
	COAST W (Deodhar 2019)	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano wcześniejszego leczenia ≥ 1 i ≤ 2 TNFi. Leczenie ≥ 1 TNFi powinno być przerwane z uwagi na nietolerancję lub nieadekwatną odpowiedź na leczenie trwające ≥ 12 tygodni i stosowane w adekwatnym dawkowaniu. Wymagano zastosowania następujących okresów wymywania przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 28 dni dla etanerceptu ≥ 60 dni dla infliksymabu, adalimumabu lub certolizumabu pegol 	<ul style="list-style-type: none"> Dopuszczano włączenie pacjentów stosujących ksLMPCh (MTX doustnie lub pozajelitowo ≤ 25 mg/tydzień, SSZ ≤ 3 g/dzień lub HCQ ≤ 400 mg/dzień), o ile były stosowane w stałej dawce przez ≥ 4 tygodnie przed randomizacją. wymienione leki nie mogły być stosowane w skojarzeniu z innymi ksLMPCh. Wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali inne ksLMPCh w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> Wymagano nieadekwatnej odpowiedzi na ≥ 2 NLPZ stosowane w dawkach terapeutycznych w okresie ≥ 4 tygodni lub nietolerancji NLPZ Wymagano, by pacjenci byli poddawani leczeniu ZZSK w okresie ≥ 12 tygodni przed skринingiem (leczenie to mogło obejmować np. NLPZ, TNFi, fizjoterapię itp.) W przypadku pacjentów stosujących NLPZ wymagano by dawki były stabilne w okresie ≥ 2 tygodni przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali inne terapie, takie jak między innymi: sole złota, cyklosporyna, azatiopryna, dapson, 6-merkaptopuryna, mykofenolan mofetylu lub jakiegokolwiek inne leki immunosupresyjne w ciągu 4 tygodni przed randomizacją Dopuszczano udział chorych stosujących GKS doustne (w dawce ≤ 10 mg/dzień prednizonu) Wykluczano pacjentów stosujących jakiegokolwiek pozajelitowy GKS podany

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Wcześniejsze leczenie			
		bLMPCh/csLMPCh	ksLMPCh	NLPZ	inne leki i szczepionki
	<ul style="list-style-type: none"> o ≥ 90 dni dla golimumabu • Wykluczano pacjentów stosujących wcześniej lub obecnie leczenie biologiczne lub inne leki immunomodulujące, w tym terapie eksperymentalne (m.in. JAKi, IL-1i, IL-6i, IL-23i, IL-17i [w tym iksekizumab], IL-17Ri, terapię ukierunkowane na limfocyty T lub limfocyty B). • Wykluczano pacjentów stosujących obecnie denosumab lub leczonych nim w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją 				<p>we wstrzyknięciu dostawowym, domięśniowym lub dożylnym w ciągu 6 tygodni przed randomizacją lub u którego przewiduje się pozajelitowe wstrzyknięcie GKS w okresie leczenia zaślepionego w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykluczano pacjentów stosujących dowolnego opioidowe środki przeciwbólowe w średnich dziennych dawkach >30 mg/dobę morfiny lub jej odpowiednika lub stosujących zmienne dawki dowolnego opioidowego środka przeciwbólowego w ciągu 6 tygodni przed randomizacją. Wyjątek stanowili pacjenci z bólem, który mógł kolidować z poddaniem się badaniu MRI: pacjenci ci mogli otrzymać premedykację w dawce ≤ 30 mg morfiny lub ekwiwalentu w dniu badania MRI, z powodu silnego bólu w ocenie badacza • Wykluczano pacjentów, którzy otrzymali żywe szczepienie w ciągu 12 tygodni przed randomizacją lub zamierzali otrzymać żywe szczepienie w trakcie badania lub w ciągu 12 tygodni od zakończenia leczenia w tym badaniu lub uczestniczyli w badaniu klinicznym dotyczącym szczepionek w ciągu 12 tygodni przed randomizacją • Wykluczano pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę BCG w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją lub zamierzali otrzymać to szczepienie w

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Wcześniejsze leczenie			
		bLMPCh/csLMPCh	ksLMPCh	NLPZ	inne leki i szczepionki
					trakcie badania lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia w badaniu
	<i>MEASURE 2</i> (Baeten 2015, Sieper 2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczano wcześniejsze leczenie ≤ 1 TNFi z brakiem adekwatnej odpowiedzi na leczenie stosowane w zarejestrowanym dawkowaniu przez ≥ 3 miesiące lub z nietolerancją po podaniu ≥ 1 dawki • Wykluczano pacjentów leczonych wcześniej biologicznymi lekami immunomodulującymi, innymi niż TNFi • Wykluczano pacjentów stosujących kiedykolwiek wcześniej sekukikumab lub leki biologiczne celowane na IL-17 lub IL-17R • Wykluczano pacjentów stosujących wcześniej jakiegokolwiek terapię zmniejszającą liczbę limfocytów 	<ul style="list-style-type: none"> • Dozwolone było wcześniejsze stosowanie ksLMPCh, o ile zastosowano prawidłowy okres wymywania • Dopuszczano kontynuowanie leczenia ksLMPCh (MTX w dawce ≤ 25 mg/tydzień, SSZ w dawce ≤ 3 g/dzień) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wymagano nieadekwatnej odpowiedzi na NLPZ pomimo zastosowania maksymalnej dopuszczalnej dawki • Dopuszczano kontynuację leczenia NLPZ, o ile były stosowane w stabilnych dawkach w okresie ≥ 2 tygodni przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczano kontynuowanie leczenia GKS w dawce ≤ 10 mg/dzień prednizonu lub jego równoważnika
	<i>MEASURE 4</i> (Kivitz 2018)	<ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczano wcześniejsze leczenie ≤ 1 TNFi z brakiem adekwatnej odpowiedzi na leczenie stosowane w zarejestrowanym dawkowaniu przez ≥ 3 miesiące lub z nietolerancją po podaniu ≥ 1 dawki • Wykluczano pacjentów stosujących wcześniej jakiegokolwiek terapię zmniejszającą liczbę limfocytów 	<ul style="list-style-type: none"> • Dozwolone było wcześniejsze stosowanie innych ksLMPCh, o ile zastosowano prawidłowy okres wymywania • Dopuszczano kontynuowanie leczenia ksLMPCh (MTX w dawce ≤ 25 mg/tydzień, SSZ w dawce ≤ 3 g/dzień) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wymagano nieadekwatnej odpowiedzi na NLPZ pomimo zastosowania maksymalnej dopuszczalnej dawki • Dopuszczano kontynuację leczenia NLPZ, o ile były stosowane w stabilnych dawkach w okresie ≥ 2 tygodni przed randomizacją i w czasie trwania badania, do 20 tygodnia leczenia. Leczenie NLPZ musiało być wstrzymane na 24 godziny przed wizytą, na której oceniano aktywność choroby 	<ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczano kontynuowanie leczenia GKS w dawce ≤ 10 mg/dzień prednizonu lub jego równoważnika
	<i>MEASURE 5</i> (Huang 2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczano wcześniejsze leczenie ≤ 1 TNFi z brakiem adekwatnej odpowiedzi na leczenie stosowane w 	<ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczano kontynuowanie leczenia ksLMPCh (MTX w dawce ≤ 25 mg/tydzień, SSZ w dawce ≤ 3 g/dzień), o 	<ul style="list-style-type: none"> • Wymagano niewystarczającej odpowiedzi lub niepowodzenia leczenia ≥ 2 NLPZ stosowanymi w 	<ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczano kontynuowanie leczenia GKS w dawce ≤ 10 mg/dzień prednizonu lub jego równoważnika, o ile

Xeljanz (tofacetynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Wcześniejsze leczenie			
		bLMPCh/csLMPCh	ksLMPCh	NLPZ	inne leki i szczepionki
		<p>zarejestrowanym dawkowaniu przez ≥ 3 miesiące lub z nietolerancją po podaniu ≥ 1 dawki. Włączenie pacjentów wcześniej stosujących TNFi było możliwe po zastosowaniu następujących okresów wymywania:</p> <ul style="list-style-type: none"> o 4 tygodni dla etanerceptu o 8 tygodni dla infliksymabu o 10 tygodni dla adalimumabu, golimumabu i certolizumabu pegol <ul style="list-style-type: none"> • Wykluczano pacjentów leczonych wcześniej sekukinumabem lub jakimkolwiek innym lekiem biologicznym celowanym na IL-17 lub IL-17R • Wykluczano pacjentów stosujących wcześniej jakiegokolwiek biologiczne leczenie immunomodulujące, z wyjątkiem TNFi • Wykluczano pacjentów stosujących wcześniej jakiegokolwiek terapie zmniejszające liczbę limfocytów 	<p>ile było ono stosowane w okresie ≥ 3 miesięcy, z stabilnymi dawkami w okresie ≥ 4 tygodni przed randomizacją</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie ksLMPCh innymi niż wymienione musiało być zakończone w okresie 4 tygodni przed randomizacją, z wyjątkiem LEF, którym leczenie należało przerwać na 8 tygodni przed randomizacją (o ile nie przeprowadzono wymywania cholestyraminy) 	<p>zarejestrowanym dawkowaniu przez okres ≥ 4 tygodni i przez okres ≥ 2 tygodni dla każdego z nich przed randomizacją lub < 4 tygodni, jeśli leczenie przerwano z uwagi na nietolerancję, toksyczność lub występujące przeciwwskazania</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczano kontynuację leczenia NLPZ (w tym inhibitorami COX-1 lub COX-2), o ile dawkowanie pozostawało stabilne w okresie ≥ 2 tygodni przed randomizacją 	<p>było stosowane w stabilnych dawkach w okresie ≥ 2 tygodni przed randomizacją</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykluczano pacjentów stosujących leki opioidowe o dużej sile działania (np. metadon, hydromorfon, morfinę) • Wykluczano pacjentów stosujących jakiegokolwiek leczenie w podaniu dostawowym (np. GKS) w okresie 4 tygodni przed randomizacją • Wykluczano pacjentów otrzymujących GKS w iniekcji domięśniowej w okresie 2 tygodni przed randomizacją • Wykluczano pacjentów stosujących jakiegokolwiek eksperymentalne leki i/lub technologie nielekowe w okresie 4 tygodni przed randomizacją lub 5 okresów półtrwania w przypadku leków, zależnie który był dłuższy • Wykluczano pacjentów stosujących leki tradycyjnej medycyny chińskiej w okresie 4 tygodni przed randomizacją • Wykluczano pacjentów, u których planowane było podanie żywych szczepionek w okresie badania lub 6 tygodni przed randomizacją

bLMPCh – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*); ksLMPCh – konwencjonalne leki syntetyczne modyfikujące przebieg choroby (z ang. *Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*); GKS – glikokortykosteroidy; IL – interleukina; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne (z ang. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs; NSAIDs*); JAKi – inhibitory kinaz janusowych (z ang. *Janus-activated kinases*); TNFi – inhibitory czynnika martwicy nowotworów (z ang. *Tumor Necrosis Factor Inhibitors*); TRSAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. *Treatment-Related Serious Adverse Events*);

1 wystarczające było spełnienie jednego z tych kryteriów.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 5037 pacjentów – 1724 w grupie PBO, 185 w grupie TOF 5, 93 w grupie UPA 15, 559 w grupie ETA 50 QW, 187 w grupie SSZ, 260 w grupie IFX 5, 601 w grupie ADA 40, 246 w grupie GOL 50, 373 w grupie ETA 25 Q2W, 65 w grupie CERT 200, 56 w grupie CERT 400, 195 w grupie IXE 80 Q4W i 493 w grupie SEC 150. Średni wiek pacjentów mieścił się w większości badań w zakresie od 39,0 do 47,4 lat – wyjątek stanowiło 5 prób (*Bao 2014*, *Giardina 2010*, *Hu 2012*, *Huang 2014* i *MEASURE 5*), gdzie wiek pacjentów wahał się od 27,4 do 35,1 lat. Wśród analizowanych chorych przeważali mężczyźni (62,7-90%). Większość badanych stanowili pacjenci rasy białej (od 60% do 98%), a tylko w próbach *Bao 2014* i *MEASURE 5* odsetek ten był znacznie mniejszy – w pierwszej z nich nie było pacjentów rasy białej, gdyż było ono prowadzone wśród populacji chińskiej, natomiast w drugiej odsetek chorych rasy białej wyniósł 19%. Średnia masa ciała była zbliżona w prawie wszystkich opisywanych badaniach, gdzie były dostępne takie dane i mieściła się w przedziale 73,3-85,5 kg – tylko w badaniu *Huang 2014* były niższa i wynosiła 65,4 kg w grupie PBO i 63,3 kg w grupie ADA 40. Natomiast średnie BMI znajdowało się w zakresie 21,8-29,4 kg/m². Średnie wartości CRP oscylowały natomiast od 9,6 mg/l do 22,9 mg/l, a średnie wartości OB od 25,4 mm/h do 32,1 mm/h.

Średni czas trwania choroby wynosił przeważnie od 5,28 do 16,4 lat (nieco krótszy był w badaniach *Bao 2014* i *Huang 2014* [3,0-4,2 roku]). Z kolei czas trwania objawów był dłuższy i mieścił się zazwyczaj w zakresie 12,9-19,9 lat (nieco krótszy był w badaniach *Bao 2014* i *Huang 2014* [6,1-8,1 roku]). Najczęstszym objawem autozapalnym poza stawami w wywiadzie było zapalenie błony naczyniowej oka, które występowały w większości u 7,8-44,7% chorych (wyjątek stanowi próba *Huang 2014*, gdzie taki objaw stwierdzano u 4,3% pacjentów z grupy PBO i 2,2% chorych z grupy ADA 40).

Średnia punktacja BASDAI mieściła się przeważnie w zakresie od 5,46 do 6,6, co oznaczało dużą aktywność choroby – w 5 próbach (*COAST-V*, *COAST-W*, *MEASURE 2*, *MEASURE 4* i *MEASURE 5*) wartość ta była większa i wynosiła 6,6-7,5. Podobne wartości uzyskano także w ramach oceny BASFI (4,3-6,5), czyli wykonywanie przez pacjentów określonych czynności było umiarkowanie lub znacznie utrudnione (wyjątek stanowiły badania *Huang 2014* i *COAST-W*, gdzie odpowiednio aktywność pacjentów była większa [3,9 w grupie PBO i 3,7 w grupie ADA 40] lub bardzo ograniczona [7,0 w grupie PBO i 7,4 w grupie IXE 80 Q4W]). Na bardzo wysoką aktywność choroby wśród analizowanych pacjentów wskazywała ocena ASDAS, której średniej wartości wynosiły 3,5-4,2. Średnia ocena aktywności choroby tak przez pacjenta, jak i badacza wskazywała w większości badań na jej umiarkowaną lub znaczną aktywność, odpowiednio

ich punktacja mieściła się w przedziale 6,29-7,1 i 4,80-6,5 (w przypadku pierwszej oceny nieco mniejsze wartości, a więc i mniejszą aktywność choroby odnotowano w badaniu *Gorman 2002* – w obu analizowanych w nim grupach wynosiła ona 3,0). Średnie wartości wskaźnika BASMI mieściły się natomiast w zakresie 3,4-4,7, co oznaczało lekkie lub umiarkowane ograniczenie ruchomości kręgosłupa. Średnia punktacja SPARCC dla oceny kręgosłupa wynosiła przeważnie 10,4-19,9, tylko w badaniu *COAST-W* była niższa (6,4 w grupie PBO i 8,3 w grupie IXE 80 Q4W). Z kolei ocena wg SPARCC dla stawów krzyżowobiodrowych mieściła się w zakresie 4,5-13,5 punktów. Średnia ocena bólu pleców znajdowała się w większości badań w przedziale 6,16-7,17, a większa była jedynie w próbie *MEASURE 4* (7,50 w grupie PBO i 7,49 w grupie SEC 150).

Średnia wartość kwestionariusza ASQoL mieściła się w zakresie 10,07-11,76, co wskazuje na umiarkowaną jakość życia pacjentów. Na jeszcze niższą jego jakość, zarówno pod względem fizycznym, jak i psychicznym, wskazują obie domeny kwestionariusza SF-36, których wartości mieściły się przeważnie w zakresie odpowiednio 27,5-35,9 i 35-42,4 (jedynym wyjątkiem w pierwszym wypadku była próba *Braun 2022*, gdzie wartości SF-36 PCS wyniosły 47,6 w grupie PBO i 46,5 w grupie IFX 5). Z kolei wartości HAQ, które oscylowały między 0,813, a 1,5 wskazują na łagodne lub umiarkowane upośledzenie stanu funkcjonalnego chorych.

W większości analizowanych prób chorzy nie stosowali wcześniej inhibitorów TNF. W części badań otrzymywało je natomiast 16,1-39% pacjentów, a w przypadku badania *COAST-W* wszyscy chorzy (w większości prób przedstawione odsetki oznaczają chorych leczonych wcześniej TNFi, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź albo nietolerancję takiej terapii, natomiast w badaniu *RAPID-axSpA* wykluczano pacjentów z pierwotnym niepowodzeniem leczenia TNFi). Wśród innych terapii stosowanych przed włączeniem do badania dominowały NLPZ (85-100%). Podobnie było w przypadku terapii towarzyszących – NLPZ stosowało 66,7-95% chorych, a następane w kolejności były ksLMPCh, w tym SSZ, odpowiednio 14-60,9% i 9-56,5% pacjentów.

Szczegółowe informacje o demograficznych i klinicznych charakterystykach wyjściowych w uwzględnionych próbach zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej, a wybrane ich elementy zaprezentowano dodatkowo graficznie na wykresach pod tabelą.

Tabela 51. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (wiek, liczba mężczyzn, rasa biała, waga, BMI, CRP i OB); badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Liczba pacjentów rasy białej, n (%)	Średnia waga (SD) [kg]	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Średnie CRP (SD) [mg/l]	Średnie OB (SD) [mm/h]
JAKI	<i>Deodhar 2021</i>	PBO	136	40,0 (11,1)	108 (79,4%)	106 (77,9%)	bd.	26,3 (5,8)	hsCRP: 18,0 (19,7)*	bd.
		TOF 5	133	42,2 (11,9)	116 (87,2%)	107 (80,5%)	bd.	26,7 (5,7) ¹	hsCRP: 16,4 (17,3)*	bd.
	<i>van der Heijde 2017</i>	PBO	51	41,9 (12,9)	32* (62,7%)	43* (84,3%)	bd.	27,0 (6,0)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hsCRP ≥0,5 [mg/dl], n (%): 29* (56,9%) ▪ hsCRP ≥ 0,287 [mg/dl], n (%): 37* (72,5%) 	bd.
		TOF 5	52	41,2 (10,3)	39* (75,0%)	43* (82,7%)	bd.	26,3 (4,9)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hsCRP ≥0,5 [mg/dl], n (%): 35* (67,3%) ▪ hsCRP ≥0,287 [mg/dl], n (%): 42* (80,8%) 	bd.
	<i>SELECT-AXIS 1 (van der Heijde 2019)</i>	PBO	94	43,7 (12,1)	69 (73%)	76 (81%)	bd.	26,9 (5,1)	hsCRP: 11,7 (11,1)	bd.
		UPA 15	93	47,0 (12,8)	63 (68%)	79 (85%)	bd.	26,6 (4,9)	hsCRP: 9,6 (12,6)	bd.
Inhibitory TNF	<i>ASCEND (Braun 2011)</i>	SSZ	187	40,9 (12,2)	140 (74,9%)	162 (86,6%)	bd.	bd.	15,5 (18,4)	bd.
		ETA 50 QW	379	40,7 (11,7)	279 (73,6%)	331 (87,3%)	bd.	bd.	17,0 (20,8)	bd.
	<i>ASSERT (van der Heijde 2005)</i>	PBO	78	mediana: 41,0 (IQR: 34,0; 47,0)	68 (87,2%)	76 (97,4%)	bd.	bd.	mediana: 17 (IQR: 7; 33)*	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczba- ność grupy	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Liczba pacjentów rasy białej, n (%)	Średnia waga (SD) [kg]	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Średnie CRP (SD) [mg/l]	Średnie OB (SD) [mm/h]
		IFX 5	201	mediana: 40,0 (IQR: 32,0; 47,0)	157 (78,1%)	197 (98,0%)	bd.	bd.	mediana: 15 (IQR: 7; 32)*	bd.
	ATLAS (van der Heijde 2006)	PBO	107	43,4 (11,32)	79 (73,8%)	99 (92,5%)	bd.	bd.	22 (29)*	bd.
		ADA 40	208	41,7 (11,69)	157 (75,5%)	202 (97,1%)	bd.	bd.	18 (22)*	bd.
	Bao 2014	PBO	105	30,6 (8,60), mediana: 29,0	87 (82,9%)	0 (0,0%)^	bd.	22,7 (3,02), mediana: 22,3	18,6 (19,89), mediana: 11,5	bd.
		GOL 50	108	30,5 (10,27), mediana: 27,0	90 (83,3%)	0 (0,0%)^	bd.	21,8 (3,13), mediana: 21,5	20,6 (21,23), mediana: 14,3	bd.
	Barkham 2010	PBO	20	39,4 (10,1)	17 (85,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		ETA 25 Q2W	20	40,8 (9,7)	15 (75,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Braun 2002	PBO	35	39,0 (9,1)	22 (63%)	bd.	bd.	bd.	mediana: 18 (zakres: 1-74)	mediana: 26 (zakres: 3-88)
		IFX 5	34	40,6 (8,0)	23 (68%)	bd.	bd.	bd.	mediana: 24 (zakres: 4-131)	mediana: 29 (zakres: 2-90)
	Calin 2004	PBO	39	40,7 (11,4)	30* (77%)	37* (95%)	bd.	bd.	mediana: 97	mediana: 26 [mm/pierwszą godz.]
		ETA 25 Q2W	45	45,3 (9,5) ²	36* (80%)	42* (93%)	bd.	bd.	mediana: 154	mediana: 27 [mm/pierwszą godz.]
	Enbrel AS (Davis 2003)	PBO	139	średnia: 41,9 (zakres: 18-65)	105 (75,5%)	127 (91,4%)	bd.	bd.	średnia: 20 (SE: 2)*	średnia: 25,4 (SE: 1,9)
		ETA 25 Q2W	138	średnia: 42,1 (zakres: 24-70)	105 (76,1%)	130 (94,2%)	bd.	bd.	średnia: 19 (SE: 2)*	średnia: 25,9 (SE: 1,8)
	van der Heijde 2006a	PBO	51	40,1 (10,9)	40 (78,4%)	bd.	73,3 (13,3)	bd.	22,0 (22,9)	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczba- ność grupy	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Liczba pacjentów rasy białej, n (%)	Średnia waga (SD) [kg]	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Średnie CRP (SD) [mg/l]	Średnie OB (SD) [mm/h]
		ETA 25 Q2W	150	39,8 (10,7)	114 (76,0%)	bd.	77,3 (16,7)	bd.	19,8 (20,8)	bd.
		ETA 50 QW	155	41,5 (11,0)	108 (69,7%)	bd.	76,6 (13,5)	bd.	21,7 (24,6)	bd.
	<i>Giardina 2010</i>	ETA 50 QW	25	32,6 (6,8)	20 (80%*)	bd.	bd.	bd.	22,9 (10,5)	29,6 (13,7) [mm/l h]
		IFX 5	25	31,9 (9,2)	19 (76%*)	bd.	bd.	bd.	25 (12,1)	32,1 (14,6) [mm/l h]
	<i>GO-RAISE (Inman 2008)</i>	PBO	78	mediana: 41,0 (IQR: 31,0; 50,0)	55 (70,5%)	57 (73,1%)	bd.	bd.	mediana: 11,5 (IQR: 3; 24)*	bd.
		GOL 50	138	mediana: 38,0 (IQR: 30,0; 47,0)	102 (73,9%)	103 (74,6%)	bd.	bd.	mediana: 11 (IQR: 5; 25)*	bd.
	<i>Gorman 2002</i>	PBO	20	mediana: 39 (SD: 10)	18* (90%)	14* (70%)	bd.	bd.	15 (12)*	mediana: 20,0 (SD: 16,3)
		ETA 25 Q2W	20	mediana: 38 (SD: 10)	13* (65%)	15* (75%)	bd.	bd.	20 (18)*	mediana: 34,5 (SD: 23,1)
	<i>Hu 2012</i>	PBO	20	27,4 (7,2)	20 (100%)	bd.	bd.	bd.	32,1 (29,1)	bd.
		ADA 40	26	28,2 (6,9)	24 (92,3%)	bd.	bd.	bd.	24,6 (23,2)	bd.
	<i>Huang 2014</i>	PBO	115	29,6 (7,5)	95 (82,6%)	bd.	65,4 (13,2)	bd.	hsCRP: 23,0 (30,0)^ ^{^^}	bd.
		ADA 40	229	30,1 (8,7)	185 (80,8%)	bd.	63,3 (12,4)	bd.	hsCRP: 22,4 (24,0)^ ^{^^}	bd.
	<i>Lambert 2007</i>	PBO	44	40,0 (10,9)	36* (81,8%)	bd.	bd.	bd.	usCRP: 2,3 (2,6) [mg/dl]	bd.
		ADA 40	38	41,9 (11,1)	29* (76,3%)	bd.	bd.	bd.	usCRP: 1,8 (1,7) [mg/dl]	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczba- ność grupy	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Liczba pacjentów rasy białej, n (%)	Średnia waga (SD) [kg]	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Średnie CRP (SD) [mg/l]	Średnie OB (SD) [mm/h]
Anty IL-17	RAPID-axSpA (Landewé 2014)	PBO	57	41,6 (12,8)	41* (71,9%)	bd.	bd.	bd.	mediana: 16,6 (zakres: 1,4-155,6)	bd.
		CERT 200	65	41,0 (10,8)	47* (72,3%)	bd.	bd.	bd.	mediana: 14,0 (zakres: 0,1-174,8)	bd.
		CERT 400	56	41,9 (11,5)	41* (73,2%)	bd.	bd.	bd.	mediana: 12,9 (zakres: 0,7-159,9)	bd.
	COAST-V (van der Heijde 2018)	PBO	87	42,7 (12,0)	71 (83%)	52 (60%)	79,9 (17,1)	bd.	16,0 (21,0)	bd.
		ADA 40	90	41,8 (11,4)	73 (81%)	57 (63%)	78,2 (17,2)	bd.	12,5 (17,6)	bd.
		IXE 80 Q4W	81	41,0 (12,1)	68 (84%)	52 (64%)	77,6 (14,7)	bd.	12,2 (13,3)	bd.
	COAST-W (Deodhar 2019)	PBO	104	46,6 (12,7)	87 (83,7%)	85 (81,7%)	84,3 (17,9)	28,9 (5,6)	16,0 (22,3)	bd.
		IXE 80 Q4W	114	47,4 (13,4)	91 (79,8%)	91 (80,5%)	85,5 (20,2)	29,4 (7,3)	20,2 (34,3)	bd.
	MEASURE 2 (Baeten 2015, Sieper 2017) ³	PBO	74	43,6 (13,2)	56 (76%)	70 (95%)	80,3 (15,2)	bd.	hsCRP: mediana: 8,3 (zakres: 0,5-84,6)	bd.
		SEC 150	72	41,9 (12,5)	46 (64%)	69 (96%)	82,3 (18,0)	bd.	hsCRP: mediana: 7,5 (zakres: 0,4-237,0)	bd.
		PBO	117	43,4 (12,46)	76 (65,0%)	114 (97,4%)	80,6 (17,10)	bd.	hsCRP: mediana: 5,40 (zakres: 0,3-129,3)	bd.
	MEASURE 4 (Kivitz 2018)	SEC 150 ⁴	116	44,5 (11,62)	81 (69,8%)	113 (97,4%)	83,4 (20,35)	bd.	hsCRP: mediana: 6,25 (zakres: 0,4-123,0)	bd.
PBO		153	33,0 (10,02)	132 (86,3%)	23 (15,0%)	bd.	bd.	mediana: 7,8 (zakres: 0,3-126,8)	bd.	
MEASURE 5 (Huang 2020)	SEC 150	305	35,1 (10,38)	252 (82,6%)	64 (21,0%)	bd.	bd.	mediana: 7,5 (zakres: 0,3-157,9)	bd.	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z dokumentu NMA Pfizer 2021;

^^ w publikacji podano jednostkę [mg/ml], jednak biorąc pod uwagę wartości występujące w innych badaniach przyjęto, że była to jednostka [mg/l];

1 N = 132;

2 p < 0,05 vs PBO, analiza wariancji (ANOVA);

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

- 3 przedstawione charakterystyki wyjściowe na podstawie publikacji *Baeten 2015*;
- 4 w badaniu *MEASURE 4* publikacja *Kivitz 2018* występują dwie grupy SEC 150 – w niniejszym zestawieniu przedstawiono grupę otrzymującą SEC 150 z dawką nasycającą (ang. *with a loading regimen*), natomiast pominięto grupę pacjentów otrzymującą SEC 150 bez dawki nasycającej (ang. *without a loading regimen*) - dawka niezgodna z zalecanymi przez ChPL we wskazaniu ZZSK;
- 5 prawidłowe wartości: 1-17 mm/h dla mężczyzn i 1-25 mm/h dla kobiet.

Tabela 52. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (BASDAI, BASFI, ocena stanu zapalnego, BASMI, MRI, ocena bólu pleców); badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnie BASDAI (SD)	Średnie BASFI (SD)	Średnia ocena stanu zapalnego (SD)	Średnie BASMI (SD)	Średnie MRI (SD)	Średnia ocena bólu pleców VAS (SD) [cm]
	<i>Deodhar 2021</i>	PBO	136	6,5 (1,4)	5,9 (2,1)	6,8 (1,9) ¹	4,4 (1,8)	bd.	Całkowity: 6,9 (1,6)
		TOF 5	133	6,4 (1,5)	5,8 (2,3)	6,6 (1,9) ¹	4,5 (1,7)	bd.	Całkowity: 6,9 (1,5)
JAKi	<i>van der Heijde 2017</i>	PBO	51	6,3 (1,9)	5,7 (2,3)	bd.	4,0 (2,0)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MRI kręgosłupa SPARCC (N = 47): 16,2 (19,8) ▪ MRI stawów krzyżowo-biodrowych SPARCC (N = 47): 9,6 (14,0) 	bd.
		TOF 5	52	6,5 (1,9)	5,8 (2,2)	bd.	3,8 (1,8)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MRI kręgosłupa SPARCC (N = 48): 19,6 (18,3) ▪ MRI stawów krzyżowo-biodrowych SPARCC (N = 48): 13,5 (15,3) 	bd.
	<i>SELECT-AXIS 1 (van der Heijde 2019)</i>	PBO	94	6,5 (1,6)	5,5 (2,2)	6,7 (1,9) ²	3,5 (1,5)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MRI kręgosłupa SPARCC (N = 81): 11,9 (14,5) ▪ MRI stawów krzyżowo-biodrowych SPARCC (N = 80): 5,4 (8,6) 	6,7 (1,8) ³
		UPA 15	93	6,3 (1,8) (N = 92)	5,4 (2,4) (N = 91)	6,5 (2,0) ² (N = 92)	3,7 (1,5)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MRI kręgosłupa SPARCC (N = 84): 10,4 (14,4) 	6,8 (1,8) ³ (N = 92)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Licz- ność grupy	Średnie BASDAI (SD)	Średnie BASFI (SD)	Średnia ocena stanu zapalnego (SD)	Średnie BASMI (SD)	Średnie MRI (SD)	Średnia ocena bólu pleców VAS (SD) [cm]
									<ul style="list-style-type: none"> ▪ MRI stawów krzyżowo-biodrowych SPARCC (N = 84): 7,9 (10,9)
Inhibitory TNF	ASCEND (Braun 2011)	SSZ	187	5,91 (1,59)*	5,51 (2,08)*	bd.	3,4 (2,19)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Całkowity: 6,16 (2,034)* ▪ Nocny: 6,32 (2,313)*
		ETA 50 QW	379	5,93 (1,63)*	5,50 (2,02)*	bd.	3,7 (2,25)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Całkowity: 6,31 (2,032)* ▪ Nocny: 6,34 (2,263)*
	ASSERT (van der Heijde 2005)	PBO	78	mediana: 6,5 (IQR: 5,2; 7,1)	mediana: 6,0 (IQR: 4,1; 7,2)	bd.	mediana: 4,0 (IQR: 2,0; 6,0)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nocny ogółem: mediana: 6,7 (IQR: 4,7; 7,9)
		IFX 5	201	mediana: 6,6 (IQR: 5,3; 7,6)	mediana: 5,7 (IQR: 4,5; 7,1)	bd.	mediana: 4,0 (IQR: 2,0; 5,0)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nocny ogółem: mediana: 6,6 (IQR: 4,8; 8,1)
	ATLAS (van der Heijde 2006)	PBO	107	6,3 (1,7)	5,6 (2,2)	6,7 (1,9)	4,2 (2,1)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Całkowity: 6,7 (2,2) ▪ Nocny ogółem: 6,5 (2,4)
		ADA 40	208	6,3 (1,7)	5,2 (2,2)	6,7 (2,0)	3,8 (2,2)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Całkowity: 6,4 (2,1) ▪ Nocny ogółem: 6,1 (2,4)
	Bao 2014	PBO	105	6,5 (1,54), mediana: 6,7	5,0 (2,38), mediana: 5,3	bd.	3,8 (1,61), mediana: 3,6	bd.	bd.
		GOL 50	108	6,6 (1,31), mediana: 6,6	5,0 (2,35), mediana: 5,3	bd.	4,0 (1,88), mediana: 3,9	bd.	bd.
	Barkham 2010	PBO	20	5,46 (1,74)	5,27 (1,81)	bd.	bd.	bd.	bd.
		ETA 25 Q2W	20	6,05 (1,71)	5,60 (1,98)	bd.	bd.	bd.	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Licz- ność grupy	Średnie BASDAI (SD)	Średnie BASFI (SD)	Średnia ocena stanu zapalnego (SD)	Średnie BASMI (SD)	Średnie MRI (SD)	Średnia ocena bólu pleców VAS (SD) [cm]
	<i>Braun 2002</i>	PBO	35	6,3 (1,4)	5,1 (2,2)	bd.	3,7 (2,2)	RTG: 6,6 (2,9)	Ból ogółem: 7,3 (1,7)
		IFX 5	34	6,5 (1,2)	5,4 (1,8)	bd.	3,7 (2,0)	RTG: 6,5 (2,5)	Ból ogółem: 7,2 (1,6)
	<i>Calin 2004</i>	PBO	39	średnia: 5,86*	średnia: 5,72*	zapalenie kręgo- stupa: średnia: 6,29*	bd.	bd.	Nocny i całkowity ból ple- ców: średnia: 5,61*
		ETA 25 Q2W	45	średnia: 6,1*	średnia: 6,02*	zapalenie kręgo- stupa: średnia 6,75*	bd.	bd.	Nocny i całkowity ból ple- ców: średnia: 6,0*
	<i>Enbrel AS (Davis 2003)</i>	PBO	139	5,96 (SE: 0,14)*	średnia: 5,63 (zakres: 1,15- 9,7)	średnia: 6,43 (zakres: 0,7-10)*	bd.	bd.	Całkowity: średnia: 6,35 (zakres: 0-9,9)*
		ETA 25 Q2W	138	5,81 (SE: 0,15)*	średnia: 5,17 (zakres: 0,43- 9,77)	średnia: 6,14 (zakres: 1,7-10)*	bd.	bd.	Całkowity: średnia: 6,1 (zakres: 0,7-10)*
	<i>van der Heijde 2006a</i>	PBO	51	6,11 (1,37)*	5,97 (1,93)*	bd.	bd.	bd.	▪ Całkowity: 6,31 (1,84)* ▪ Nocny: 6,25 (2,24)*
		ETA 25 Q2W	150	5,94 (1,67)*	5,77 (2,01)*	bd.	bd.	bd.	▪ Całkowity: 6,35 (2,11)* ▪ Nocny: 6,43 (2,17)*
		ETA 50 QW	155	6,24 (1,7)*	6,06 (2,03)*	bd.	bd.	bd.	▪ Całkowity: 6,39 (1,92)* ▪ Nocny: 6,49 (2,1)*
	<i>Giardina 2010</i>	ETA 50 QW	25	6,6 (1,1)	6,5 (1,1)	bd.	3,9 (1,7)	bd.	kręgosłupa: 6,3 (1,2)
		IFX 5	25	6,5 (1,2)	6,1 (0,9)	bd.	3,7 (1,6)	bd.	kręgosłupa: 6,0 (1,5)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczba- ność grupy	Średnie BASDAI (SD)	Średnie BASFI (SD)	Średnia ocena stanu zapalnego (SD)	Średnie BASMI (SD)	Średnie MRI (SD)	Średnia ocena bólu pleców VAS (SD) [cm]
Xeljanz (tofacytynib)	GO-RAISE (Inman 2008)	PBO	78	mediana: 6,6 (IQR: 5,7; 7,7)	mediana: 4,9 (IQR: 3,5; 6,8)	mediana: 7,1 (IQR: 5,5; 8,3)	mediana: 4,0 (IQR: 2,0; 5,0)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> Całkowity: mediana: 7,6 (IQR: 6,6; 8,8) Nocny: mediana: 7,4 (IQR: 6,0; 8,6)
		GOL 50	138	mediana: 6,6 (IQR: 5,6; 7,6)	mediana: 5,0 (IQR: 3,2; 6,7)	mediana: 7,1 (IQR: 5,4; 8,1)	mediana: 3,0 (IQR: 2,0; 4,0)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> Całkowity: mediana: 7,5 (IQR: 5,7; 8,2) Nocny: mediana 7,1 (IQR: 5,2; 8,1)
	Gorman 2002	PBO	20	bd.	mediana: 3,2 (SD: 2,5)	bd.	bd.	bd.	Nocny kręgosłupa: mediana: 4,65 (SD: 2,53)*
		ETA 25 Q2W	20	bd.	mediana: 4,5 (SD: 2,1)	bd.	bd.	bd.	Nocny kręgosłupa: mediana: 6,50 (SD: 2,39)*
	Hu 2012	PBO	20	6,2 (1,1)	3,9 (2,0)	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> MRI kręgosłupa lędźwiowego SPARCC: 19,7 (12,7) MRI stawów krzyżowo-biodrowych SPARCC: 9,0 (9,1) 	bd.
		ADA 40	26	5,9 (1,4)	3,7 (2,1)	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> MRI kręgosłupa lędźwiowego SPARCC: 17,0 (12,2) MRI stawów krzyżowo-biodrowych SPARCC: 10,1 (9,5) 	bd.
	Huang 2014	PBO	115	6,2 (1,4)	4,4 (2,3)	5,9 (2,0)	BASMI _{lin} : 3,4 (1,5)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> Całkowity: 6,7 (1,6) Nocny ogółem: 6,4 (2,1) Ból ogółem: 6,5 (2,0)
		ADA 40	229	6,0 (1,4)	4,3 (2,3)	5,7 (2,0)	BASMI _{lin} : 3,4 (1,4)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> Całkowity: 6,8 (1,5) Nocny ogółem: 6,4 (2,0) Ból ogółem: 6,5 (1,8)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Licz- ność grupy	Średnie BASDAI (SD)	Średnie BASFI (SD)	Średnia ocena stanu zapalnego (SD)	Średnie BASMI (SD)	Średnie MRI (SD)	Średnia ocena bólu pleców VAS (SD) [cm]
Inhibitory IL-17	Lambert 2007	PBO	44	6,5 (1,6)	5,6 (2,2)	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MRI kręgosłupa SPARCC: 19,9 (19,8) ▪ MRI stawów krzyżowo-biodrowych SPARCC: 7,5 (10,0) 	Całkowity: 7,17 (1,48)*
		ADA 40	38	6,2 (1,7)	5,3 (2,0)	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MRI kręgosłupa SPARCC: 16,0 (15,6) ▪ MRI stawów krzyżowo-biodrowych SPARCC: 5,7 (9,0) 	Całkowity: 6,72 (1,67)*
	RAPID-axSpA (Landewé 2014)	PBO	57	6,4 (1,9)	6,0 (2,0)	bd.	4,7 (1,6)	bd.	bd.
		CERT 200	65	6,5 (1,7)	5,6 (2,3)	bd.	4,2 (1,6)	bd.	bd.
		CERT 400	56	6,2 (1,3)	5,7 (2,3)	bd.	4,3 (1,8)	bd.	bd.
	COAST-V (van der Heijde 2018)	PBO	87	6,8 (1,2)	6,4 (1,9)	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MRI kręgosłupa SPARCC: 15,8 (21,2) ▪ MRI stawów krzyżowo-biodrowych SPARCC: 5,0 (9,6) 	bd.
		ADA 40	90	6,7 (1,5)	6,1 (2,1)	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MRI kręgosłupa SPARCC: 20,0 (28,4) ▪ MRI stawów krzyżowo-biodrowych SPARCC: 4,7 (11,2) 	bd.
	COAST-W (Deodhar 2019)	IXE 80 Q4W	81	6,8 (1,3)	6,1 (1,8)	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MRI kręgosłupa SPARCC: 14,5 (20,6) ▪ MRI stawów krzyżowo-biodrowych SPARCC: 4,5 (9,1) 	bd.
		PBO	104	7,3 (1,3)	7,0 (1,7)	bd.	bd.	MRI kręgosłupa SPARCC: 6,4 (10,2)	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnie BASDAI (SD)	Średnie BASFI (SD)	Średnia ocena stanu zapalnego (SD)	Średnie BASMI (SD)	Średnie MRI (SD)	Średnia ocena bólu pleców VAS (SD) [cm]
		IXE 80 Q4W	114	7,5 (1,3)	7,4 (1,8)	bd.	bd.	MRI kręgosłupa SPARCC: 8,3 (16,0)	bd.
	MEASURE 2 (Baeten 2015, Sieper 2017) ³	PBO	74	6,8 (1,3)	bd.	bd.	BASMI _{lin} : 3,9 (1,6)	bd.	Całkowity: 6,92 (1,88)*
		SEC 150	72	6,6 (1,5)	bd.	bd.	BASMI _{lin} : 3,6 (1,9)	bd.	Całkowity: 6,62 (1,67)*
	MEASURE 4 (Kivitz 2018)	PBO	117	7,1 (1,27)	bd.	bd.	bd.	bd.	Całkowity: 7,50 (1,380)*
		SEC 150 ⁴	116	7,0 (1,23)	bd.	bd.	bd.	bd.	Całkowity: 7,49 (1,307)*
	MEASURE 5 (Huang 2020)	PBO	153	6,87 (1,25)	bd.	bd.	bd.	bd.	Całkowity: 7,05 (1,344)*
		SEC 150	305	6,91 (1,38)	bd.	bd.	bd.	bd.	Całkowity: 7,16 (1,451)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 szywność poranna (stan zapalny) oceniano jako średni wynik z pytań 5 i 6 BASDAI;

2 stan zapalny zdefiniowany jako średni wynik z pytań 5 i 6 BASDAI;

3 ból pleców został zdefiniowany w skali numerycznej (0-10) na podstawie pytania „Jakie nasilenie bólu pleców odczuwałeś/odczuwałaś w którymkolwiek momencie, w ciągu poprzedniego tygodnia?”;

4 w badaniu MEASURE 4 publikacja Kivitz 2018 występują dwie grupy SEC 150 – w niniejszym zestawieniu przedstawiono grupę otrzymującą SEC 150 z dawką nasycającą (ang. *with a loading regimen*), natomiast pominięto grupę pacjentów otrzymującą SEC 150 bez dawki nasycającej (ang. *without a loading regimen*) - dawka niezgodna z zalecanymi przez ChPL we wskazaniu ZZSK.

Tabela 53. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (ASQoL, HAQ, SF-36 PCS, SF-36 MCS, objawy autozapalne pozastawowe w wywiadzie, choroby współistniejące); badania: Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnie ASQoL (SD)	Średnie HAQ (SD)	Średnie SF-36 PCS (SD)	Średnie SF-36 MCS (SD)	Miejsce objawów autozapalnych stwierdzanych w wywiadzie, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)
JAKi	Deodhar 2021	PBO	136	11,3 (4,2)	bd.	33,1 (7,0) (N = 135)	39,8 (12,69) [^]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 20 (14,7%)^{^^} ▪ Łuszczyca: 3 (2,2%)^{^^} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktualna diagnoza zapalenia błony naczyniowej oka w gr. pacj. z tą chorobą w przeszłości: 5 (3,7%)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnie ASQoL (SD)	Średnie HAQ (SD)	Średnie SF-36 PCS (SD)	Średnie SF-36 MCS (SD)	Miejsce objawów autozapalnych stwierdzanych w wywiadzie, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)
								<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba zapalna jelita grubego: 2 (1,5%)^{^^} ▪ Zapalenie stawów obwodowych : 25 (18,4%)^{^^} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktualna diagnoza łuszczycy w gr. pacj. z tą chorobą w przeszłości: 2 (1,5%) ▪ Aktualna diagnoza choroby zapalnej jelit w gr. pacj. z tą chorobą w przeszłości: 1 (0,7%) ▪ Aktualna diagnoza zapalenie stawów obwodowych w gr. pacj. z tą chorobą w przeszłości: 22 (16,2%)
		TOF 5	133	11,6 (4,7)	bd.	33,5 (7,3)	39,4 (11,09) [^]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka 22 (16,5%)^{^^} ▪ Łuszczycy: 5 (3,8%)^{^^} ▪ Zapalenie jelita grubego: 1 (0,8%)^{^^} ▪ Zapalenie stawów obwodowych: 21 (15,8%)^{^^} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktualna diagnoza zapalenia błony naczyniowej oka w gr. pacj. z tą chorobą w przeszłości: 6 (4,5%) ▪ Aktualna diagnoza łuszczycy w gr. pacj. z tą chorobą w przeszłości: 2 (1,5%) ▪ Aktualna diagnoza choroby zapalnej jelit w gr. pacj. z tą chorobą w przeszłości: 1 (0,8%) ▪ Aktualna diagnoza zapalenie stawów obwodowych w gr. pacj. z tą chorobą w przeszłości: 18 (13,5%)
	<i>van der Heijde 2017</i>	PBO	51	bd.	bd.	35,2 (8,2)	41,2 (12,0)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obwodowe zapalenie stawów: 6 (11,8%)^{^^} ▪ Łuszczycy: 2 (3,9%)^{^^} ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 7 (13,7%)^{^^} ▪ Choroba zapalna jelit: 1 (2,0%)^{^^} 	bd.
		TOF 5	52	bd.	bd.	35,9 (8,2)	42,4 (10,5)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obwodowe zapalenie stawów: 6 (11,5%)^{^^} ▪ Łuszczycy: 2 (3,8%)^{^^} 	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnie ASQoL (SD)	Średnie HAQ (SD)	Średnie SF-36 PCS (SD)	Średnie SF-36 MCS (SD)	Miejsce objawów autozapalnych stwierdzanych w wywiadzie, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)
Inhibitory TNF	SELECT-AXIS 1 (van der Heijde 2019)	PBO	94	10,3 (4,7)	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 12 (23,1%)^{^^} ▪ Choroba zapalna jelit: 3 (5,8%)^{^^} 	bd.
		UPA 15	93	10,0 (5,3)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	ASCEND (Braun 2011)	SSZ	187	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie stawów obwodowych (≥ 1 obrzęknięty lub tkliwy staw): 138 (73,8%) 	bd.
		ETA 50 QW	379	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie stawów obwodowych (≥ 1 obrzęknięty lub tkliwy staw): 268 (70,7%) 	bd.
	ASSERT (van der Heijde 2005)	PBO	78	bd.	bd.	mediana: 30,1 (IQR: 24,9; 36,2)	mediana: 45,0 (IQR: 33,7; 55,5)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 25 (32,1%)^{^^} ▪ Łuszczyca: 5 (6,4%)^{^^} ▪ Choroba zapalna jelit: 6 (7,7%)^{^^} 	bd.
		IFX 5	201	bd.	bd.	mediana: 28,8 (IQR: 23,8; 33,7)	mediana: 47,6 (IQR: 37,6; 54,9)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 72 (35,8%)^{^^} ▪ Łuszczyca: 16 (8,0%)^{^^} ▪ Choroba zapalna jelit: 13 (6,5%)^{^^} 	bd.
	ATLAS (van der Heijde 2006)	PBO	107	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 27 (25,2%)^{^^} ▪ Łuszczyca: 17 (15,9%)^{^^} ▪ Obwodowe zapalenie stawów: 11 (10,3%)^{^^} ▪ Choroba Leśniowskiego-Crohna: 1 (0,9%)^{^^} ▪ Wrzodziejące zapalenie jelita grubego: 1 (0,9%)^{^^} 	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnie ASQoL (SD)	Średnie HAQ (SD)	Średnie SF-36 PCS (SD)	Średnie SF-36 MCS (SD)	Miejsce objawów autozapalnych stwierdzanych w wywiadzie, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)
		ADA 40	208	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 68 (32,7%)^^ ▪ Łuszczyca: 16 (7,7%)^^ ▪ Obwodowe zapalenie stawów: 12 (5,8%)^^ ▪ Choroba Leśniowskiego-Crohna: 6 (2,9%)^^ ▪ Wrzodziejące zapalenie jelita grubego: 9 (4,3%)^^ 	bd.
	<i>Bao 2014</i>	PBO	105	bd.	bd.	33,9 (7,72) mediana: 34,7	36,2 (11,51) mediana: 37,8	bd.	bd.
		GOL 50	108	bd.	bd.	33,2 (7,81) mediana: 33,1	36,5 (10,51) mediana: 36,1	bd.	bd.
	<i>Barkham 2010</i>	PBO	20	10,07 (3,97)	HAQ-DI: 0,813 (0,469)	bd.	bd.	bd.	bd.
		ETA 25 Q2W	20	11,76 (3,06)	HAQ-DI: 0,925 (0,452)	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>Braun 2002</i>	PBO	35	bd.	bd.	47,6 (23,4)	56,8 (19,4)	▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 15 (42,9%)^^	bd.
		IFX 5	34	bd.	bd.	46,5 (22,6)	51,5 (18,4)	▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 17 (50,0%)^^	bd.
	<i>Calin 2004</i>	PBO	39	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		ETA 25 Q2W	45	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnie ASQoL (SD)	Średnie HAQ (SD)	Średnie SF-36 PCS (SD)	Średnie SF-36 MCS (SD)	Miejsce objawów autozapalnych stwierdzanych w wywiadzie, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)
Xeljanz (tofacytynib)	<i>Enbrel AS (Davis 2003)</i>	PBO	139	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> Choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego: 6 (4%)^{^^} Zapalenie błony naczyniowej oka lub tęczówki: 43 (31%)^{^^} Łuszczyca: 15 (11%)^{^^} 	bd.
		ETA 25 Q2W	138	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> Choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego: 7 (5%)^{^^} Zapalenie błony naczyniowej oka lub tęczówki: 39 (28%)^{^^} Łuszczyca: 11 (8%)^{^^} 	bd.
	<i>van der Heijde 2006a</i>	PBO	51	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie błony naczyniowej oka: 4 (7,8%)^{^^} Choroba zapalna jelit: 4 (7,8%)^{^^} Łuszczyca: 2 (3,9%)^{^^} 	bd.
		ETA 25 Q2W	150	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie błony naczyniowej oka: 17 (11,3%)^{^^} Choroba zapalna jelit: 0 (0,0%)^{^^} Łuszczyca: 8 (5,3%)^{^^} 	bd.
		ETA 50 QW	155	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie błony naczyniowej oka: 16 (10,3%)^{^^} Choroba zapalna jelit: 5 (3,2%)^{^^} Łuszczyca: 10 (6,5%)^{^^} 	bd.
	<i>Giardina 2010</i>	ETA 50 QW	25	bd.	HAQ: 1,4 (0,5)	bd.	bd.	bd.	bd.
		IFX 5	25	bd.	HAQ: 1,5 (0,5)	bd.	bd.	bd.	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnie ASQoL (SD)	Średnie HAQ (SD)	Średnie SF-36 PCS (SD)	Średnie SF-36 MCS (SD)	Miejsce objawów autozapalnych stwierdzanych w wywiadzie, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)
	GO-RAISE (Inman 2008)	PBO	78	bd.	bd.	mediana: 28,3 (IQR: 23,8; 34,1)	mediana: 46,2 (IQR: 37,1; 54,8)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 25 (32,1%)^^ ▪ Łuszczyca: 8 (10,3%)^^ ▪ Choroba zapalna jelit: 8 (10,3%)^^ ▪ Zapalenie palców: 1 (1,3%)^^ ▪ Zapalenie przyczepów ścięgnistych: 24 (30,8%)^^ ▪ Zapalenie stawów obwodowych: 28 (35,9%)^^ 	bd.
		GOL 50	138	bd.	bd.	mediana: 29,7 (IQR: 22,5; 35,3)	mediana: 46,5 (IQR: 36,8; 54,1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 28 (20,3%)^^ ▪ Łuszczyca: 7 (5,1%)^^ ▪ Choroba zapalna jelit: 11 (8,0%)^^ ▪ Zapalenie palców: 9 (6,5%)^^ ▪ Zapalenie przyczepów ścięgnistych: 50 (36,2%)^^ ▪ Zapalenie stawów obwodowych: 49 (35,5%)^^ 	bd.
	Gorman 2002	PBO	20	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		ETA 25 Q2W	20	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Hu 2012	PBO	20	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		ADA 40	26	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Huang 2014	PBO	115	bd.	HAQ-S: 0,9 (0,6)	32,2 (6,7)	35,0 (10,6)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 5 (4,3%)^^ ▪ Łuszczyca: 0 (0,0%)^^ ▪ Choroba zapalna jelit: 0 (0,0%)^^ 	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Licz- ność grupy	Średnie ASQoL (SD)	Średnie HAQ (SD)	Średnie SF-36 PCS (SD)	Średnie SF-36 MCS (SD)	Miejsce objawów autozapalnych stwier- dzanych w wywiadzie, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)
		ADA 40	229	bd.	HAQ-S: 1,0 (0,5)	33,8 (7,0)	36,2 (10,7)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 5 (2,2%)^^ ▪ Łuszczyca: 1 (0,4%)^^ ▪ Choroba zapalna jelit: 1 (0,4%)^^ 	bd.
		PBO	44	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 15* (34,1%)^ ▪ Choroba zapalna jelit: 5* (11,4%)^ ▪ Choroba Leśniowskiego-Crohna: 3* (6,8%)^ ▪ Wrzodziejące zapalenie jelita grubego: 2* (4,5%)^ ▪ Łuszczyca: 8* (18,2%)^ ▪ Reaktywne zapalenie stawów: 3* (6,8%)^ 	bd.
	<i>Lambert 2007</i>	ADA 40	38	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 17* (44,7%)^ ▪ Choroba zapalna jelit: 4* (10,5%)^ ▪ Choroba Leśniowskiego-Crohna: 2* (5,3%)^ ▪ Wrzodziejące zapalenie jelita grubego: 2* (5,3%)^ ▪ Łuszczyca: 3* (7,9%)^ ▪ Reaktywne zapalenie stawów: 2* (5,3%)^ 	bd.
		PBO	57	bd.	bd.	bd.	bd.	Zapalenie stawów: 30 (52,6%)^^^	bd.
	<i>RAPID-axSpA (Landewé 2014)</i>	CERT 200	65	bd.	bd.	bd.	bd.	Zapalenie stawów: 39 (60,0%)^^^	bd.
		CERT 400	56	bd.	bd.	bd.	bd.	Zapalenie stawów: 27 (48,2%)^^^	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnie ASQoL (SD)	Średnie HAQ (SD)	Średnie SF-36 PCS (SD)	Średnie SF-36 MCS (SD)	Miejsce objawów autozapalnych stwierdzanych w wywiadzie, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)
Inhibitory IL-17	COAST-V (van der Heijde 2018)	PBO	87	bd.	bd.	32,0 (8,3)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ból pleców spowodowany stanem zapalnym (N = 86): 86 (100,0%)** ▪ Zapalenie stawów (N = 86): 29 (33,7%)** ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka (N = 86): 14 (16,3%)** ▪ Łuszczyca (N = 86): 8 (9,3%)** ▪ Choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego (N = 86): 2 (2,3%)** ▪ Zapalenie palców (N = 86): 2 (2,3%)** 	bd.
		ADA 40	90	bd.	bd.	33,5 (8,3)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ból pleców spowodowany stanem zapalnym: 89 (98,9%)** ▪ Zapalenie stawów: 26 (28,9%)** ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 19 (21,1%)** ▪ Łuszczyca: 6 (6,7%)** ▪ Choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego: 1 (1,1%)** ▪ Zapalenie palców: 2 (2,2%)** ▪ Zapalenie przyczepów ścięgniastych: 22 (24,4%)** 	bd.
		IXE 80 Q4W	81	bd.	bd.	34,0 (7,5)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ból pleców spowodowany stanem zapalnym: 81 (100,0%)** ▪ Zapalenie stawów: 29 (35,8%)** ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 17 (21,0%)** ▪ Łuszczyca: 4 (4,9%)** 	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnie ASQoL (SD)	Średnie HAQ (SD)	Średnie SF-36 PCS (SD)	Średnie SF-36 MCS (SD)	Miejsce objawów autozapalnych stwierdzanych w wywiadzie, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)
								<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego: 1 (1,2%)** ▪ Zapalenie palców: 1 (1,2%)** ▪ Zapalenie przyczepów ścięgnistych: 24 (29,6%)** 	
		PBO	104	bd.	bd.	30,6 (7,8)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ból pleców spowodowany stanem zapalnym: 104 (100,0%)** ▪ Zapalenie stawów: 50 (48,1%)** ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 27 (26,0%)** ▪ Łuszczyca: 15 (14,4%)** ▪ Choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego: 3 (2,9%)** ▪ Zapalenie palców: 6 (5,8%)** ▪ Zapalenie przyczepów ścięgnistych 41 (39,4%)** 	bd.
	COAST-W (Deodhar 2019)							<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ból pleców spowodowany stanem zapalnym: 114 (100,0%)** ▪ Zapalenie stawów: 49 (43,0%)** ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 21 (18,4%)** ▪ Łuszczyca: 15 (13,2%)** ▪ Choroba Leśniowskiego-Crohna: 2 (1,8%)** ▪ Zapalenie palców: 7 (6,1%)** ▪ Zapalenie przyczepów ścięgnistych: 41 (36,0%)** 	
		IXE 80 Q4W	114	bd.	bd.	27,5 (8,3)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Łuszczyca: 15 (13,2%)** ▪ Choroba Leśniowskiego-Crohna: 2 (1,8%)** ▪ Zapalenie palców: 7 (6,1%)** ▪ Zapalenie przyczepów ścięgnistych: 41 (36,0%)** 	bd.
		PBO	74	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Łuszczyca: 8 (11%) 	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnie ASQoL (SD)	Średnie HAQ (SD)	Średnie SF-36 PCS (SD)	Średnie SF-36 MCS (SD)	Miejsce objawów autozapalnych stwierdzanych w wywiadzie, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)
	MEASURE 2 (Baeten 2015, Sieper 2017) ³	SEC 150	72	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba zapalna jelit: 2 (3%) ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 13 (18%) 	
		PBO	117	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Łuszczyca: 6 (8%) ▪ Choroba zapalna jelit: 3 (4%) ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 11 (15%) 	bd.
	MEASURE 4 (Kivitz 2018)	SEC 150 ¹	116	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 27 (23,1%) ▪ Choroba zapalna jelit: 0 (0%) 	bd.
		PBO	153	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie błony naczyniowej oka: 23 (19,8%) ▪ Choroba zapalna jelit: 2 (1,7%)
	MEASURE 5 (Huang 2020)	PBO	153	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		SEC 150	305	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wyjściowo w badaniu;

^ dane z dokumentu NMA Pfizer 2021;

^^ w wywiadzie;

^^^ obecne lub w wywiadzie;

1 w badaniu MEASURE 4 publikacja Kivitz 2018 występują dwie grupy SEC 150 – w niniejszym zestawieniu przedstawiono grupę otrzymującą SEC 150 z dawką nasycającą (ang. *with a loading regimen*), natomiast pominięto grupę pacjentów otrzymującą SEC 150 bez dawki nasycającej (ang. *without a loading regimen*) - dawka niezgodna z zalecanymi przez ChPL we wskazaniu ZZSK.

Tabela 54. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (wcześniejsze leczenie, dodatkowe leczenie, wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF, dodatni wynik HLA-B27, średnia GADA – ocena pacjenta, średnie GADA – ocena lekarza); badania: Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Dodatkowe leczenie, n (%)	Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF, n (%)	Dodatni wynik HLA-B27, n (%)	PtGA (SD)	PGA (SD)
JAKi	Deodhar 2021	PBO	136	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ: 135 (99,3%) ▪ bLMPCh bez niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji: 1 (0,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ (w dniu 1): 108 (79,4%) ▪ Doustne GKS (w dniu 1): 7 (5,1%) ▪ ksLMPCh (w dniu 1): 44 (32,4%) ▪ MTX (w dniu 1): 13 (9,6%) ▪ SSZ (w dniu 1): 31 (22,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TNFi-IR lub bLMPCh bez niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji: 31 (22,8%) ▪ 1 TNFi-IR: 20 (14,7%) ▪ 2 TNFi-IR: 10 (7,4%) 	118 (86,8%)	7,0 (1,7)	bd.
		TOF 5	133	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ: 133 (100,0%) ▪ bLMPCh bez niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji: 2 (1,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ (w dniu 1): 106 (79,7%) ▪ Doustne GKS (w dniu 1): 13 (9,8%) ▪ ksLMPCh (w dniu 1): 29 (21,8%) ▪ MTX (w dniu 1): 5 (3,8%) ▪ SSZ (w dniu 1): 24 (18,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TNFi-IR lub bLMPCh bez niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji: 31 (23,3%) ▪ 1 TNFi-IR: 23 (17,3%) ▪ 2 TNFi-IR: 6 (4,5%) 	117 (88,0%)	6,9 (1,8)	bd.
	van der Heijde 2017	PBO	51	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ksLMPCh: 14 (27,5%) ▪ NLPZ: 48 (94,1%) ▪ GKS: 5 (9,8%) 	0 (0,0%)^	44* (86,3%)	bd.	bd.
		TOF 5	52	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ksLMPCh: 16 (30,8%) ▪ NLPZ: 47 (90,4%) ▪ GKS: 2 (3,8%) 	0 (0,0%)^	44* (84,6%)	bd.	bd.
		PBO	94	NLPZ: 94 (100,0%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ksLMPChs: 17 (18,1%) 	0 (0,0%)^	73 (78%)	6,8 (1,7)	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Dodatkowe leczenie, n (%)	Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF, n (%)	Dodatni wynik HLA-B27, n (%)	PtGA (SD)	PGA (SD)
Inhibitory TNF	SELECT-AXIS 1 (van der Heijde 2019)	UPA 15	93	NLPZ: 92 (98,9%) ²	<ul style="list-style-type: none"> ○ SSZ: 14 (15%) ○ MES: 1 (1%) ○ MTX: 2 (2%) ○ HCQ: 0 (0,0%) ▪ GKS: 12 (13%) ▪ NLPZ: 81 (86%) 	0 (0,0%) [^]	71 (75%)	6,6 (1,8) (N = 91)	bd.
		SSZ	187	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LMPCh: 53 (28,3%) ▪ SSZ: 39 (20,9%) ▪ NLPZ: 159 (85,0%) ▪ GKS: 17 (9,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ksLMPCh: 13 (14,0%) ○ SSZ: 8 (9%) ○ MES: 1 (1%) ○ MTX: 4 (4%) ○ HCQ: 1% (1,1%) ▪ GKS: 6 (6%) ▪ NLPZ: 71 (76%) 	0 (0,0%) [^]	bd.	6,56 (1,78)*	6,01 (1,72)*
	ASSERT (van der Heijde 2005)	ETA 50 QW	379	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LMPCh: 106 (28,0%) ▪ SSZ: 67 (17,7%) ▪ NLPZ: 335 (88,4%) ▪ GKS: 41 (10,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ: 324 (85,5%) ▪ GKS: 38 (10,0%) 	0 (0,0%) [^]	bd.	6,52 (1,87)*	6,01 (1,72)*
		PBO	78	bd.	bd.	IFX: 0 (0%) [^]	69 (88,5%)	mediana: 6,7 (IQR: 5,8; 7,7)	bd.
		IFX 5	201	bd.	bd.	IFX: 0 (0%) [^]	173 (86,5%) (N = 200)	mediana: 6,9 (IQR: 5,8; 8,0)	bd.
		PBO	107	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LMPCh: 22 (20,6%) ○ SSZ: 15 (14,0%) 	0 (0,0%) [^]	85 (79,4%)	6,5 (2,0)	5,8 (1,9)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Dodatkowe leczenie, n (%)	Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF, n (%)	Dodatni wynik HLA-B27, n (%)	PtGA (SD)	PGA (SD)	
	<i>ATLAS (van der Heijde 2006)</i>	ADA 40	208	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ○ MTX: 8 (7,5%) ○ LEF: 1 (0,9%) ▪ Doustne GKS: 6 (5,6%) ▪ NLPZ: 84 (78,5%) 	0 (0,0%)^	163 (78,4%)	6,3 (2,2)	5,6 (1,9)	
					<ul style="list-style-type: none"> ▪ LMPCh: 40 (19,2%) ○ SSZ: 26 (12,5%) ○ MTX: 20 (9,6%) ○ LEF: 0 (0,0%) ▪ Doustne GKS: 25 (12,0%) ▪ NLPZ: 166 (79,8%) 					
		<i>Bao 2014</i>	PBO	105	bd.	Otrzymywane leczenie na początku badania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX: 23 (21,9%) ▪ SSZ: 56 (53,3%) ▪ HCQ: 0 (0,0%) ▪ GKS: 5 (4,8%) ▪ NLPZ: 76 (72,4%) 	0 (0,0%)^	bd.	bd.	bd.
			GOL 50	108	bd.	Otrzymywane leczenie na początku badania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX: 21 (19,4%) ▪ SSZ: 58 (53,7%) ▪ HCQ: 0 (0,0%) ▪ GKS: 5 (4,6%) ▪ NLPZ: 72 (66,7%) 	0 (0,0%)^	bd.	bd.	bd.
<i>Barkham 2010</i>	PBO	20	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Licz- ność grupy	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Dodatkowe leczenie, n (%)	Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF, n (%)	Dodatni wy- nik HLA-B27, n (%)	PtGA (SD)	PGA (SD)
		ETA 25 Q2W	20	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>Braun 2002</i>	PBO	35	bd.	bd.	bd.	27 (77%*)	6,9 (1,9)	6,2 (1,7)
		IFX 5	34	bd.	bd.	bd.	31 (91%)	6,9 (1,8) ³	6,5 (1,4)
	<i>Calin 2004</i>	PBO	39	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doustne NLPZ: 33 (85%) ▪ GKS: 6 (15%) ▪ LMPCh: 16 (41%)³ <ul style="list-style-type: none"> ○ HCQ: 1 (3%) ○ MTX: 5 (13%) ○ SSZ: 11 (28%) 	0 (0,0%) [^]	bd.	średnia: 6,34*	bd.
		ETA 25 Q2W	45	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doustne NLPZ: 40 (89%) ▪ GKS: 7 (16%) ▪ LMPCh: 16 (36%)³ <ul style="list-style-type: none"> ○ HCQ: 0 (0%) ○ MTX: 6 (13%) ○ SSZ: 11 (24%) 	0 (0,0%) [^]	bd.	średnia: 6,56*	bd.
	<i>Enbrel AS (Davis 2003)</i>	PBO	139	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LMPCh: 43 (31%)⁴ <ul style="list-style-type: none"> ○ SSZ: 30 (22%) ○ MTX: 17 (12%) ○ HCQ: 1 (1%) ▪ NLPZ: 128 (92%)⁵ ▪ GKS: 20 (14%)⁵ 	0 (0,0%) [^]	109 (84,0%)	średnia: 6,29 (zakres: 0,9-10)*	bd.
		ETA 25 Q2W	138	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LMPCh: 44 (32%)⁴ <ul style="list-style-type: none"> ○ SSZ: 29 (21%) ○ MTX: 15 (11%) ○ HCQ: 3 (2%) 	0 (0,0%) [^]	108 (84,0%)	średnia: 6,29 (zakres: 1,6-10)*	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczba- ność grupy	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Dodatkowe leczenie, n (%)	Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF, n (%)	Dodatni wy- nik HLA-B27, n (%)	PtGA (SD)	PGA (SD)
					<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ: 126 (91%)⁵ ▪ GKS: 18 (13%)⁵ 				
	<i>van der Heijde 2006a</i>	PBO	51	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ: 40 (78,4%) ▪ Doustne GKS: 9 (17,6%) ▪ LMPCh (SSZ, HCQ, MTX): 17 (33,3%) 	0 (0,0%) [^]	bd.	6,62 (1,63)*	6,21 (1,62)*
		ETA 25 Q2W	150	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ: 127 (84,7%) ▪ Doustne GKS: 16 (10,7%) ▪ LMPCh (SSZ, HCQ, MTX): 55 (36,7%) 	0 (0,0%) [^]	bd.	6,541 (1,81)*	6,07 (1,54)*
		ETA 50 QW	155	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ: 124 (80,0%) ▪ Doustne GKS: 19 (12,3%) ▪ LMPCh (SSZ, HCQ, MTX): 65 (41,9%) 	0 (0,0%) [^]	bd.	6,81 (1,89)*	6,20 (1,48)*
	<i>Giardina 2010</i>	ETA 50 QW	25	bd.	bd.	0 (0,0%) [^]	24 (96%)	6,7 (1,4)	bd.
		IFX 5	25	bd.	bd.	0 (0,0%) [^]	23 (92%)	6,4 (1,4)	bd.
	<i>GO-RAISE (Inman 2008)</i>	PBO	78	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX: 15 (19,2%) ▪ SSZ: 24 (30,8%) ▪ HCQ: 2 (2,6%) ▪ GKS: 13 (16,7%) ▪ NLPZ: 72 (92,3%) 	0 (0,0%) [^]	66 (84,6%)	mediana: 7,2 (IQR: 6,2; 8,4)	bd.
		GOL 50	138	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX: 29 (21,0%) ▪ SSZ: 33 (23,9%) ▪ HCQ: 2 (1,4%) 	0 (0,0%) [^]	112 (81,8%)	mediana: 7,0 (IQR: 5,9; 8,0)	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Dodatkowe leczenie, n (%)	Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF, n (%)	Dodatni wynik HLA-B27, n (%)	PtGA (SD)	PGA (SD)
Xeljanz (tofacytynib)	Gorman 2002	PBO	20	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GKS: 26 (18,8%) ▪ NLPZ: 124 (89,9%) 	bd.	18* (90%)	3,0 (0,7)	4,80 (1,64)*
		ETA 25 Q2W	20	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ: 19* (95%) ▪ GKS: 2* (10%) ▪ LMPCh: 7* (35%) ▪ Terapia skojarzona (≥1 lek na ZZSK): 7* (35%) 	bd.	19* (95%)	3,0 (0,7)	5,45 (1,96)*
	Hu 2012	PBO	20	bd.	bd.	bd.	19 (95,0%)	bd.	bd.
		ADA 40	26	bd.	bd.	bd.	25 (96,2%)	bd.	bd.
	Huang 2014	PBO	115	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LMPCh: 70 (60,9%) <ul style="list-style-type: none"> ○ SSZ: 65 (56,5%) ○ MTX: 25 (21,7%) ▪ Ogólnoustrojowe GKS: 5 (4,3%) ▪ NLPZ: 90 (78,3%) 	0 (0,0%)^	109 (94,8%)	6,6 (1,9)	6,5 (1,4)
		ADA 40	229	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LMPCh: 134 (58,5%) <ul style="list-style-type: none"> ○ SSZ: 120 (52,4%) ○ MTX: 52 (22,7%) ▪ Ogólnoustrojowe GKS: 8 (3,5%) ▪ NLPZ: 182 (79,5%) 	0 (0,0%)^	219 (95,6%)	6,4 (1,9)	6,3 (1,3)
	Lambert 2007	PBO	44	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LMPCh: 9* (20,5%)** 	bd.	36* (81,8%)	6,78 (1,91)*	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczba- ność grupy	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Dodatkowe leczenie, n (%)	Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF, n (%)	Dodatni wy- nik HLA-B27, n (%)	PtGA (SD)	PGA (SD)
Inhibi- tory IL-17	<i>RAPID-axSpA (Landewé 2014)</i>				<ul style="list-style-type: none"> ○ SSZ: 5* (11,4%)** ○ MTX: 4* (9,1%)** ▪ GKS: 7* (15,9%)** ▪ NLPZ: 40* (90,9%)** 				
		ADA 40	38	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LMPCh: 6* (15,8%)** ○ SSZ: 3* (7,9%)** ○ MTX: 4* (10,5%)** ▪ GKS: 5* (13,2%)** ▪ NLPZ: 34* (89,5%)** 	bd.	33* (86,8%)	6,61 (1,89)*	bd.
		PBO	57	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ: 51 (89,5%) ▪ LMPCh: 22 (38,6%) 	16 (28,1%)	48 (84,2%)	bd.	bd.
		CERT 200	65	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ: 59 (90,8%) ▪ LMPCh: 21 (32,3%) 	11 (16,9%)	53 (81,5%)	bd.	bd.
		CERT 400	56	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ: 51 (91,1%) ▪ LMPCh: 20 (35,8%) 	9 (16,1%)	44 (78,6%)	bd.	bd.
		PBO	87	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ: 78 (89%) ▪ ksLMPCh: 31 (36%) ○ SSZ: 23 (27%) ○ MTX: 8 (9%) 	0 (0,0%)^	76 (89%)	7,1 (1,7)	bd.
		ADA 40	90	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ: 83 (92%) ▪ ksLMPCh: 32 (36%) ○ SSZ: 25 (28%) ○ MTX: 8 (9%) 	0 (0,0%)^	82 (91%)	7,1 (1,7)	bd.
		IXE 80 Q4W	81	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ: 72 (89%) ▪ ksLMPCh: 33 (41%) ○ SSZ: 24 (30%) 	0 (0,0%)^	75 (93%)	6,9 (1,5)	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Dodatkowe leczenie, n (%)	Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF, n (%)	Dodatni wynik HLA-B27, n (%)	PtGA (SD)	PGA (SD)
					o MTX: 9 (11%)				
	COAST-W (Deodhar 2019)	PBO	104	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LMPCh: <ul style="list-style-type: none"> o MTX: 20 (19,2%) o SSZ: 13 (12,5%) ▪ Doustne GKS: 14 (13,5%) ▪ NLPZ: 84 (80,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF: 104 (100,0%): <ul style="list-style-type: none"> o 1 inhibitor: 62 (59,6%) o 2 inhibitory: 42 (40,4%) 	86 (82,7%)	bd.	bd.
		IXE 80 Q4W	114	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LMPCh: <ul style="list-style-type: none"> o MTX: 12 (10,5%) o SSZ: 17 (14,9%) ▪ Doustne GKS: 11 (9,6%) ▪ NLPZ: 86 (75,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF: 114 (100,0%): <ul style="list-style-type: none"> o 1 inh.: 70 (61,4%) o 2 inh.: 44 (38,6%) 	91 (79,8%)	bd.	bd.
	MEASURE 2 (Baeten 2015, Sieper 2017)	PBO	74	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX: 9 (12%) ▪ SSZ: 9 (12%) ▪ GKS: 7 (9%) 	29 (39%)*	58 (78%)	7,05 (1,58)*	bd.
		SEC 150	72	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX: 8 (11,%) ▪ SSZ: 10 (14%) ▪ GKS: 4 (6%) 	28 (39%)*	57 (79%)	6,75 (1,68)*	bd.
	MEASURE 4 (Kivitz 2018)	PBO	117	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX: 10 (8,5%) ▪ SSZ: 27 (23,1%) ▪ GKS: 13 (11,1%) 	34 (29,1%)*	93 (79,5%)	bd.	bd.
		SEC 150 ⁶	116	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX: 11 (9,5%) ▪ SSZ: 16 (13,8%) ▪ GKS: 11 (9,5%) 	31 (26,7%)*	100 (86,2%)	bd.	bd.
		PBO	153	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX: 9 (5,9%) 	31 (20,3%)*	142 (92,8%)	bd.	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Dodatkowe leczenie, n (%)	Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF, n (%)	Dodatni wynik HLA-B27, n (%)	PtGA (SD)	PGA (SD)
					<ul style="list-style-type: none"> ▪ SSZ: 37 (24,2%) ▪ GKS: 5 (3,3%) 				
	MEASURE 5 (Huang 2020)	SEC 150	305	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX: 20 (6,6%) ▪ SSZ: 75 (24,6%) ▪ GKS: 15 (4,9%) 	65 (21,3%)*	276 (90,5%)	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z dokumentu *NMA Pfizer 2021*;

^ na podstawie kryteriów włączenia;

1 1 pacjent nie otrzymywał wcześniejszego leczenia NLPZ z powodu historii chorobowej;

2 jeden pacjent nie otrzymał wcześniejszego leczenia NLPZ z powodu przeciwwskazań do stosowania NLPZ (stosowanie warfaryny z powodu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej w wywiadzie około 10 lat przed włączeniem do badania);

3 jeden pacjent w każdej grupie stosował więcej niż 1 LMPCh;

4 niektórzy pacjenci otrzymywali > 1 LMPCh;

5 stosowanie w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem;

6 w badaniu *MEASURE 4* publikacja *Kivitz 2018* występują dwie grupy SEC 150 – w niniejszym zestawieniu przedstawiono grupę otrzymującą SEC 150 z dawką nasycającą (ang. *with a loading regimen*), natomiast pominięto grupę pacjentów otrzymującą SEC 150 bez dawki nasycającej (ang. *without a loading regimen*) - dawka niezgodna z zalecanymi przez ChPL we wskazaniu ZZSK;

IR niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja.

Tabela 55. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnia liczba obrzękniętych stawów (SD)	Pacjenci z ≥1 obrzękniętym stawem, n (%)*	Średnia liczba stawów tkliwych (SD)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Czas trwania objawów, średnia (SD) [lata]
	<i>Deodhar 2021</i>	PBO	136	SJC (44): 4,1 (5,2)	bd.	bd.	6,8 (6,9)	12,9 (9,5)
		TOF 5	133	SJC (44): 3,4 (3,0)	bd.	bd.	8,9 (9,1)	14,2 (9,8)
JAKi	<i>van der Heijde 2017</i>	PBO	51	bd.	bd.	bd.	mediana: 3,0	bd.
		TOF 5	52	bd.	bd.	bd.	mediana: 3,5	bd.
	<i>SELECT-AXIS 1 (van der Heijde 2019)</i>	PBO	94	bd.	bd.	bd.	6,0 (6,8)	14,0 (9,9)
		UPA 15	93	bd.	bd.	bd.	7,8 (10,6)	14,8 (11,6)

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnia liczba obrzękniętych stawów (SD)	Pacjenci z ≥1 obrzękniętym stawem, n (%)*	Średnia liczba stawów tkliwych (SD)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Czas trwania objawów, średnia (SD) [lata]
Inhibitory TNF	ASCEND (Braun 2011)	SSZ	187	SJC (68): 1,2 (2,4)	Liczba pacjentów z ≥1 obrzękniętymi i ≥1 tkliwymi stawami: 58 (31,0%)	TJC (70): 4,7 (7,2)	8,0 (8,9)	bd.
		ETA 50 QW	379	SCJ (68): 1,1 (3,0)	Liczba pacjentów z ≥1 obrzękniętymi i ≥1 tkliwymi stawami: 117 (30,9%)	TJC (70): 4,6 (8,6)	7,5 (9,5)	bd.
	ASSERT (van der Heijde 2005)	PBO	78	SJC (44): mediana: 0,0 (IQR: 0,0; 1,0)	bd.	bd.	mediana: 13,2 (IQR: 3,7; 17,9)	bd.
		IFX 5	201	SJC (44): mediana: 0,0 (IQR: 0,0; 1,0)	bd.	bd.	mediana: 7,7 (IQR: 3,3; 14,9)	bd.
	ATLAS (van der Heijde 2006)	PBO	107	SJC (44): 1,4 (2,8) mediana: 0	44 (41,1%)	TJC (46): 5,6 (6,8) mediana: 3	10,0 (8,34)	bd.
		ADA 40	208	SJC (44): 1,5 (3,3) mediana: 0	75 (36,1%)	TJC (46): 5,1 (7,4) mediana: 2	11,3 (9,99)	bd.
	Bao 2014	PBO	105	bd.	bd.	bd.	3,7 (3,88)	objawy SpA: 6,6 (5,67)
		GOL 50	108	bd.	bd.	bd.	4,2 (5,22)	objawy SpA: 6,1 (5,93)
	Barkham 2010	PBO	20	bd.	bd.	bd.	mediana: 240 (zakres: 7-360) [miesiące]	bd.
		ETA 25 Q2W	20	bd.	bd.	bd.	mediana: 132 (zakres: 25-540) [miesiące]	bd.
Braun 2002	PBO	35	SJC (68): 1,3 (5,2)	bd.	bd.	14,9 (9,3)	bd.	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnia liczba obrzękniętych stawów (SD)	Pacjenci z ≥1 obrzękniętym stawem, n (%)*	Średnia liczba stawów tkliwych (SD)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Czas trwania objawów, średnia (SD) [lata]
	<i>Calin 2004</i>	IFX 5	34	SJC (68): 0,9 (4,1)	bd.	bd.	16,4 (8,3)	bd.
		PBO	39	bd.	bd.	bd.	9,7 (8,2)	bd.
		ETA 25 Q2W	45	bd.	bd.	bd.	15,0 (8,8) ¹	bd.
	<i>Enbrel AS (Davis 2003)</i>	PBO	139	bd.	bd.	bd.	średnia: 10,5 (zakres: 0-35,3)	bd.
		ETA 25 Q2W	138	bd.	bd.	bd.	średnia: 10,1 (zakres: 0-30,7)	bd.
	<i>van der Heijde 2006a</i>	PBO	51	0,7 (1,7)	12 (23,53%)	bd.	8,5 (6,8)	bd.
		ETA 25 Q2W	150	1,0 (2,9)	35 (23,33%)	bd.	10,0 (9,1)	bd.
		ETA 50 QW	155	1,4 (2,8)	59 (38,06%)	bd.	9,0 (8,7)	bd.
	<i>Giardina 2010</i>	ETA 50 QW	25	bd.	bd.	bd.	15,7 (6,5)	bd.
		IFX 5	25	bd.	bd.	bd.	15,4 (10,6)	bd.
<i>GO-RAISE (Inman 2008)</i>	PBO	78	bd.	bd.	bd.	mediana: 7,25 (IQR: 2,80; 18,60)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas od pierwszego wystąpienia bólu pleców spowodowanego stanem zapalnym: mediana: 16,0 (IQR: 6,0; 24,0) ▪ Czas od wystąpienia pierwszych objawów ZZSK: mediana: 16,0 (IQR: 5,0; 25,0) 	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnia liczba obrzękniętych stawów (SD)	Pacjenci z ≥1 obrzękniętym stawem, n (%)*	Średnia liczba stawów tkliwych (SD)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Czas trwania objawów, średnia (SD) [lata]
		GOL 50	138	bd.	bd.	bd.	mediana: 5,15 (IQR: 1,60; 11,60)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Czas od pierwszego wystąpienia bólu pleców spowodowanego stanem zapalnym: mediana: 11,0 (IQR: 6,0; 19,0) ■ Czas od wystąpienia pierwszych objawów ZZSK: mediana: 11,0 (IQR: 6,0; 18,0)
	<i>Gorman 2002</i>	PBO	20	SJC (64): mediana: 3,2 (SD: 5,3)	12 (60,0%) ³	TJC (66 obwodowych): mediana: 2,5 (11,8)	mediana: 12 (SD: 9)	bd.
		ETA 25 Q2W	20	SJC (64): mediana: 3,7 (SD: 8,1)	12 (60,0%) ³	TJC (66 obwodowych): mediana: 3,5 (10,5)	mediana: 15 (SD: 10)	bd.
	<i>Hu 2012</i>	PBO	20	bd.	bd.	bd.	7,6 (4,6)	bd.
		ADA 40	26	bd.	bd.	bd.	7,4 (5,7)	bd.
	<i>Huang 2014</i>	PBO	115	SJC (44): 0,2 (0,8)	15 (13,0%)	TJC (44): 1,4 (2,3)	3,0 (3,2)	7,7 (4,7)
		ADA 40	229	SJC (44): 0,2 (0,7)	25 (10,9%)	TJC (44): 1,5 (3,0)	3,0 (3,8)	8,1 (6,0)
	<i>Lambert 2007</i>	PBO	44	bd.	bd.	bd.	12,1 (8,7)	bd.
		ADA 40	38	bd.	bd.	bd.	14,5 (9,0)	bd.
	<i>RAPID-axSpA (Landewé 2014)</i>	PBO	57	bd.	bd.	bd.	bd.	mediana: 10,2 (zakres: 0,3-50,9)
		CERT 200	65	bd.	bd.	bd.	bd.	mediana: 8,8 (zakres: 0,3-32,7)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średnia liczba obrzękniętych stawów (SD)	Pacjenci z ≥1 obrzękniętym stawem, n (%)*	Średnia liczba stawów tkliwych (SD)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Czas trwania objawów, średnia (SD) [lata]
Inhibitory IL-17	COAST-V (van der Heijde 2018)	CERT 400	56	bd.	bd.	bd.	bd.	mediana: 8,8 (zakres: 0,3-44,8)
		PBO	87	bd.	bd.	bd.	6,8 (7,6)	16,6 (10,1)
		ADA 40	90	bd.	bd.	bd.	7,5 (7,5)	15,6 (9,3)
		IXE 80 Q4W	81	bd.	bd.	bd.	8,3 (9,6)	15,8 (11,2)
	COAST-W (Deodhar 2019)	PBO	104	bd.	bd.	bd.	13,0 (10,5)	19,9 (11,6)
		IXE 80 Q4W	114	bd.	bd.	bd.	10,1 (7,8)	18,8 (11,6)
	MEASURE 2 (Baeten 2015, Sieper 2017) ³	PBO	74	bd.	bd.	bd.	6,4 (8,9)	bd.
		SEC 150	72	bd.	bd.	bd.	7,0 (8,2)	bd.
	MEASURE 4 (Kivitz 2018)	PBO	117	bd.	bd.	bd.	7,1 (9,23)	bd.
		SEC 150 ⁴	116	bd.	bd.	bd.	8,4 (10,84)	bd.
MEASURE 5 (Huang 2020)	PBO	153	bd.	bd.	bd.	5,28 (6,02)	bd.	
	SEC 150	305	bd.	bd.	bd.	5,66 (6,40)	bd.	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 p < 0,01 vs PBO, ANOVA;

2 obejmuje pacjentów, u których wartość wynosiła > 0 na początku badania;

3 zajęcie stawów obwodowych zdefiniowano jako ≥ 1 obrzęknięty staw;

4 w badaniu MEASURE 4 publikacja Kivitz 2018 występują dwie grupy SEC 150 – w niniejszym zestawieniu przedstawiono grupę otrzymującą SEC 150 z dawką nasycającą (ang. *with a loading regimen*), natomiast pominięto grupę pacjentów otrzymującą SEC 150 bez dawki nasycającej (ang. *without a loading regimen*) - dawka niezgodna z zalecanymi przez ChPL we wskazaniu ZZSK.

Tabela 56. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (zmodyfikowany test Schobera, rozszerzenia klatki piersiowej, ASDAS, ASDAS-CRP, dobra odpowiedź na wcześniejsze leczenie NLPZ, odsetek chorych z całkowitą ankylozą kręgosłupa, JSEQ); badania: Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Zmodyfikowany test Schobera, średnia (SD) [cm]	Średnie rozszerzenie klatki piersiowej (SD) [cm]	Średnia ocena odległości potylicy-ściana [cm]	Średnie ASDAS (SD)	Średnie ASDAS-CRP (SD)	Pacjenci z dobrą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie NLPZ, n (%)	Pacjenci z całkowitą ankylozą kręgosłupa, n (%)	JSEQ, średnia (SD)
JAKi	<i>Deodhar 2021</i>	PBO	136	bd.	bd.	bd.	3,9 (0,8)	bd.	bd.	bd.	bd.
		TOF 5	133	bd.	bd.	bd.	3,8 (0,8)	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>van der Heijde 2017</i>	PBO	51	bd.	bd.	bd.	3,7 (0,8)	bd.	bd.	bd.	bd.
		TOF 5	52	bd.	bd.	bd.	3,7 (0,9)	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>SELECT-AXIS 1 (van der Heijde 2019)</i>	PBO	94	bd.	bd.	bd.	3,7 (0,7)	bd.	bd.	bd.	bd.
		UPA 15	93	bd.	bd.	bd.	3,5 (0,8) (N = 91)	bd.	bd.	bd.	bd.
Inhibitory TNF	<i>ASCEND (Braun 2011)</i>	SSZ	187	3,8 (2,2)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		ETA 50 QW	379	3,7 (2,3)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>ASSERT (van der Heijde 2005)</i>	PBO	78	bd.	mediana: 3,0 (IQR: 2,0; 4,0)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		IFX 5	201	bd.	mediana: 3,0 (IQR: 2,0; 4,0)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>ATLAS (van der Heijde 2006)</i>	PBO	107	bd.	3,0 (1,9)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		ADA 40	208	bd.	3,4 (1,8)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>Bao 2014</i>	PBO	105	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	9,2 (4,96) mediana: 9,0
		GOL 50	108	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	9,8 (4,87) mediana: 10,0
	<i>Barkham 2010</i>	PBO	20	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Zmodyfikowany test Schobera, średnia (SD) [cm]	Średnie rozszerzenie klatki piersiowej (SD) [cm]	Średnia ocena odległości potylicy-ściana [cm]	Średnie ASDAS (SD)	Średnie ASDAS-CRP (SD)	Pacjenci z dobrą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie NLPZ, n (%)	Pacjenci z całkowitą ankylozą kręgosłupa, n (%)	JSEQ, średnia (SD)
		ETA 25 Q2W	20	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>Braun 2002</i>	PBO	35	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		IFX 5	34	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	39	średnia: 2,8 (N = 39)	średnia: 3,9 (N = 39)	średnia: 4,6 (N = 22) ¹	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>Calin 2004</i>	ETA 25 Q2W	45	średnia: 2,2 (N = 44)	średnia: 3,3 (N = 44)	średnia: 7,3 (N = 32) ¹	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	139	2,97 (0,13)	3,21 (0,15)	5,33 (0,56)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>Enbrel AS (Davis 2003)</i>	ETA 25 Q2W	138	3,06 (0,15)	3,26 (0,19)	5,59 (0,50)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	51	2,1 (2,6)	3,5 (1,7)	5,8 (6,2)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>van der Heijde 2006a</i>	ETA 25 Q2W	150	2,3 (2,1)	3,4 (1,7)	4,8 (5,5)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		ETA 50 QW	155	2,7 (1,9)	3,6 (2,5)	4,4 (5,9)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		ETA 50 QW	25	bd.	3,1 (0,9)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>Giardina 2010</i>	IFX 5	25	bd.	2,9 (0,8)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	78	bd.	mediana: 3,5 (IQR: 2,3; 4,5)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,0%	mediana: 9,0 (IQR: 6,0; 14,0)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Zmodyfikowany test Schobera, średnia (SD) [cm]	Średnie rozszerzenie klatki piersiowej (SD) [cm]	Średnia ocena odległości potylicy-ściana [cm]	Średnie ASDAS (SD)	Średnie ASDAS-CRP (SD)	Pacjenci z dobrą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie NLPZ, n (%)	Pacjenci z całkowitą ankylozą kręgosłupa, n (%)	JSEQ, średnia (SD)
Inhibitory IL-17	Gorman 2002	GOL 50	138	bd.	mediana: 3,5 (IQR: 2,5; 5,5)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,0%	mediana: 10,0 (IQR: 7,0; 14,0)
		PBO	20	mediana: 13,5 (SD: 1,5)	mediana: 3,1 (SD: 1,7)	mediana: 2,0 (SD: 1,5)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Hu 2012	ETA 25	20	mediana: 12,5 (SD: 1,5)	mediana: 2,6 (SD: 1,6)	mediana: 5,7 (SD: 7,9)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	20	bd.	bd.	bd.	4,0 (0,9)	bd.	bd.	bd.	bd.
	Huang 2014	ADA 40	26	bd.	bd.	bd.	3,7 (0,8)	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	115	bd.	4,3 (1,8)	bd.	3,7 (1,0)	bd.	bd.	bd.	bd.
	Lambert 2007	ADA 40	229	bd.	4,2 (2,0)	bd.	3,7 (0,9)	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	44	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	RAPID-axSpA (Landewé 2014)	ADA 40	38	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	57	bd.	bd.	bd.	4,1 (0,9)	bd.	bd.	bd.	bd.
		CERT 200	65	bd.	bd.	bd.	4,0 (1,0)	bd.	bd.	bd.	bd.
	COAST-V (van der Heijde 2018)	CERT 400	56	bd.	bd.	bd.	3,8 (0,8)	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	87	bd.	bd.	bd.	3,9 (0,7)	bd.	61 (70,9%) (N = 86)	bd.	bd.
		ADA 40	90	bd.	bd.	bd.	3,7 (0,8)	bd.	57 (63,3%)	bd.	bd.
IXE 80 Q4W		81	bd.	bd.	bd.	3,7 (0,7)	bd.	58 (71,6%)	bd.	bd.	
		PBO	104	bd.	bd.	bd.	4,1 (0,8)	bd.	68 (65,4%)	bd.	bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Zmodyfikowany test Schobera, średnia (SD) [cm]	Średnie rozszerzenie klatki piersiowej (SD) [cm]	Średnia ocena odległości potylicy-ściana [cm]	Średnie ASDAS (SD)	Średnie ASDAS-CRP (SD)	Pacjenci z dobrą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie NLPZ, n (%)	Pacjenci z całkowitą ankylozą kręgosłupa, n (%)	JSEQ, średnia (SD)
	COAST-W (Deodhar 2019)	IXE 80 Q4W	114	bd.	bd.	bd.	4,2 (0,9)	bd.	71 (62,3%)	bd.	bd.
	MEASURE 2 (Baeten 2015, Sieper 2017)	PBO	74	bd.	bd.	bd.	bd.	3,8 (0,8)	bd.	bd.	bd.
		SEC 150	72	bd.	bd.	bd.	bd.	3,7 (0,9)	bd.	bd.	bd.
	MEASURE 4 (Kivitz 2018)	PBO	117	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		SEC 150 ²	116	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	MEASURE 5 (Huang 2020)	PBO	153	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		SEC 150	305	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

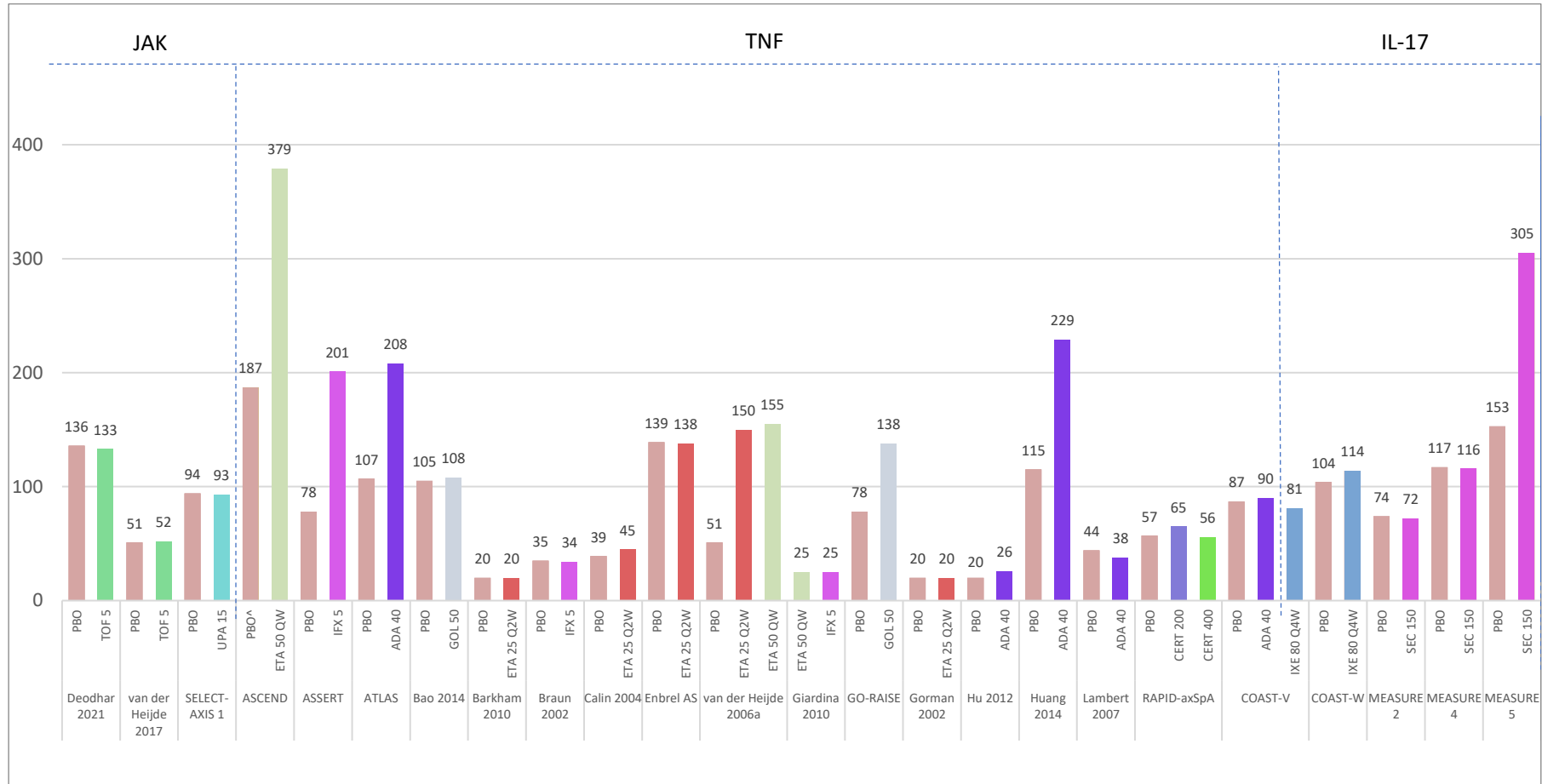
1 włączono jedynie pacjentów z wartością wyjściową większą niż 0;

2 w badaniu MEASURE 4 publikacja Kivitz 2018 występują dwie grupy SEC 150 – w niniejszym zestawieniu przedstawiono grupę otrzymującą SEC 150 z dawką nasycającą (ang. *with a loading regimen*), natomiast pominięto grupę pacjentów otrzymującą SEC 150 bez dawki nasycającej (ang. *without a loading regimen*) - dawka niezgodna z zalecanymi przez ChPL we wskazaniu ZZSK.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Wykres 39. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – liczba ocenianych pacjentów; badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

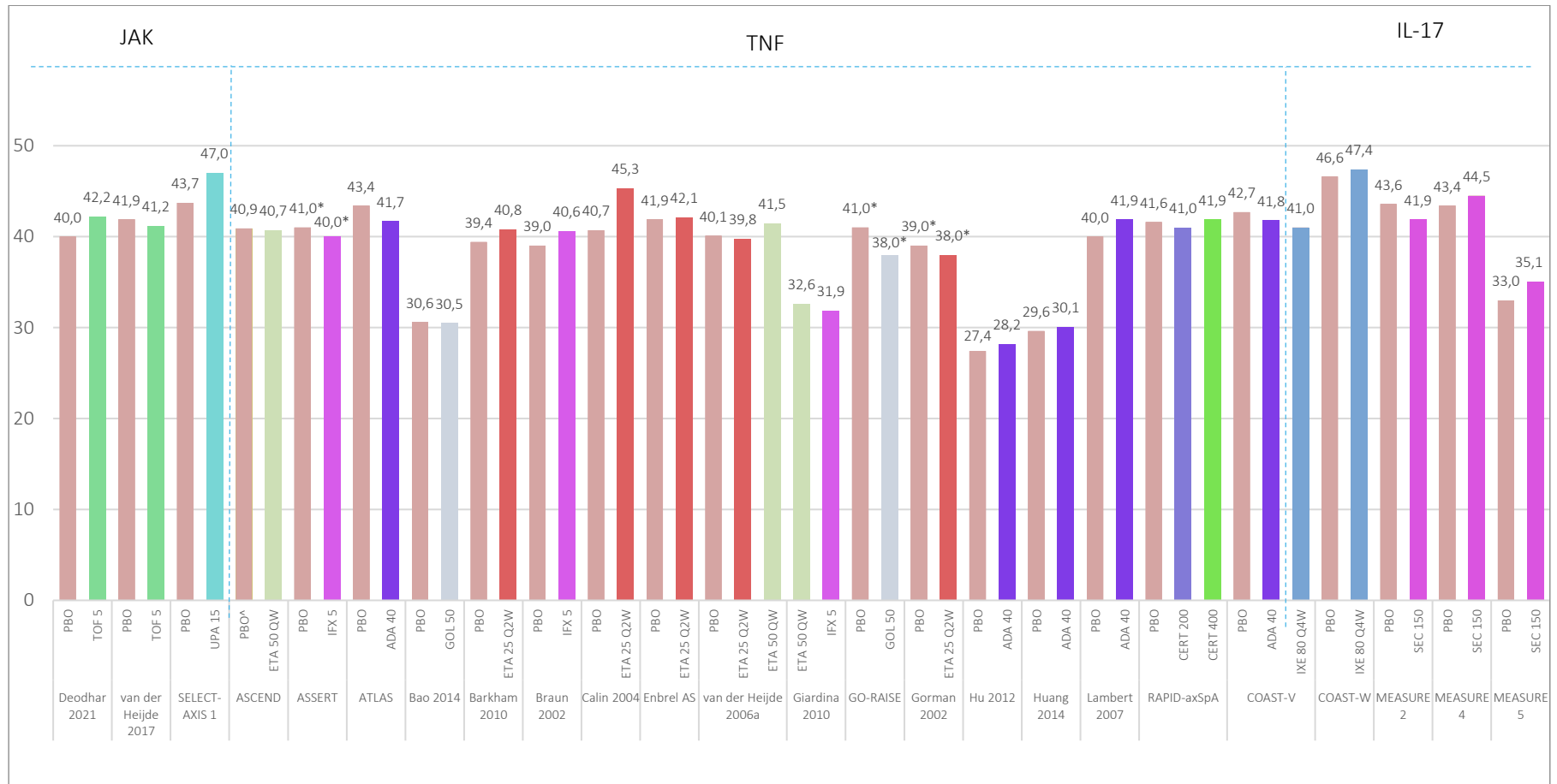


^ SSZ.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Wykres 40. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średni wiek pacjentów [lata]; badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*



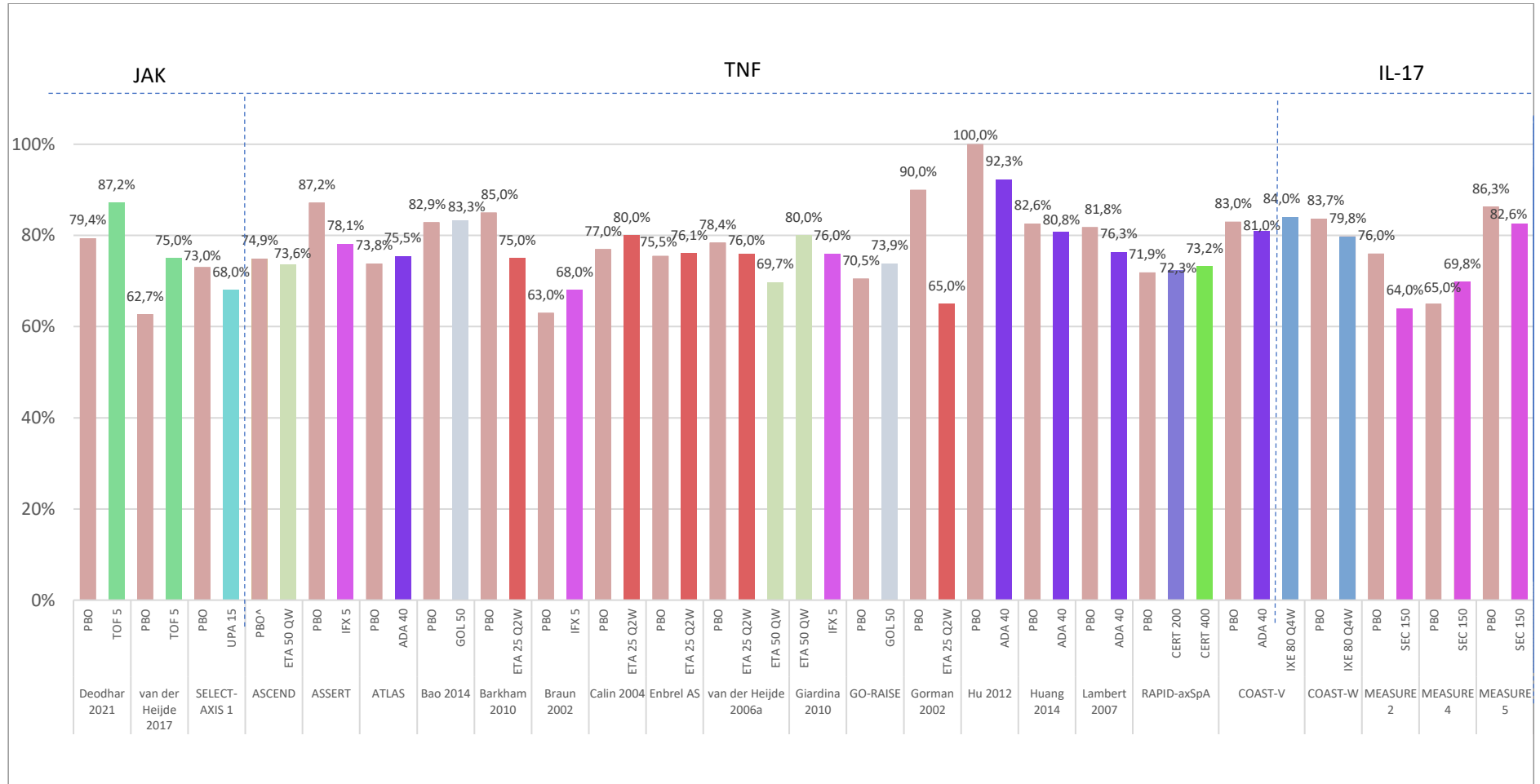
* mediana;

[^] SSZ.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Wykres 41. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek mężczyzn; badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

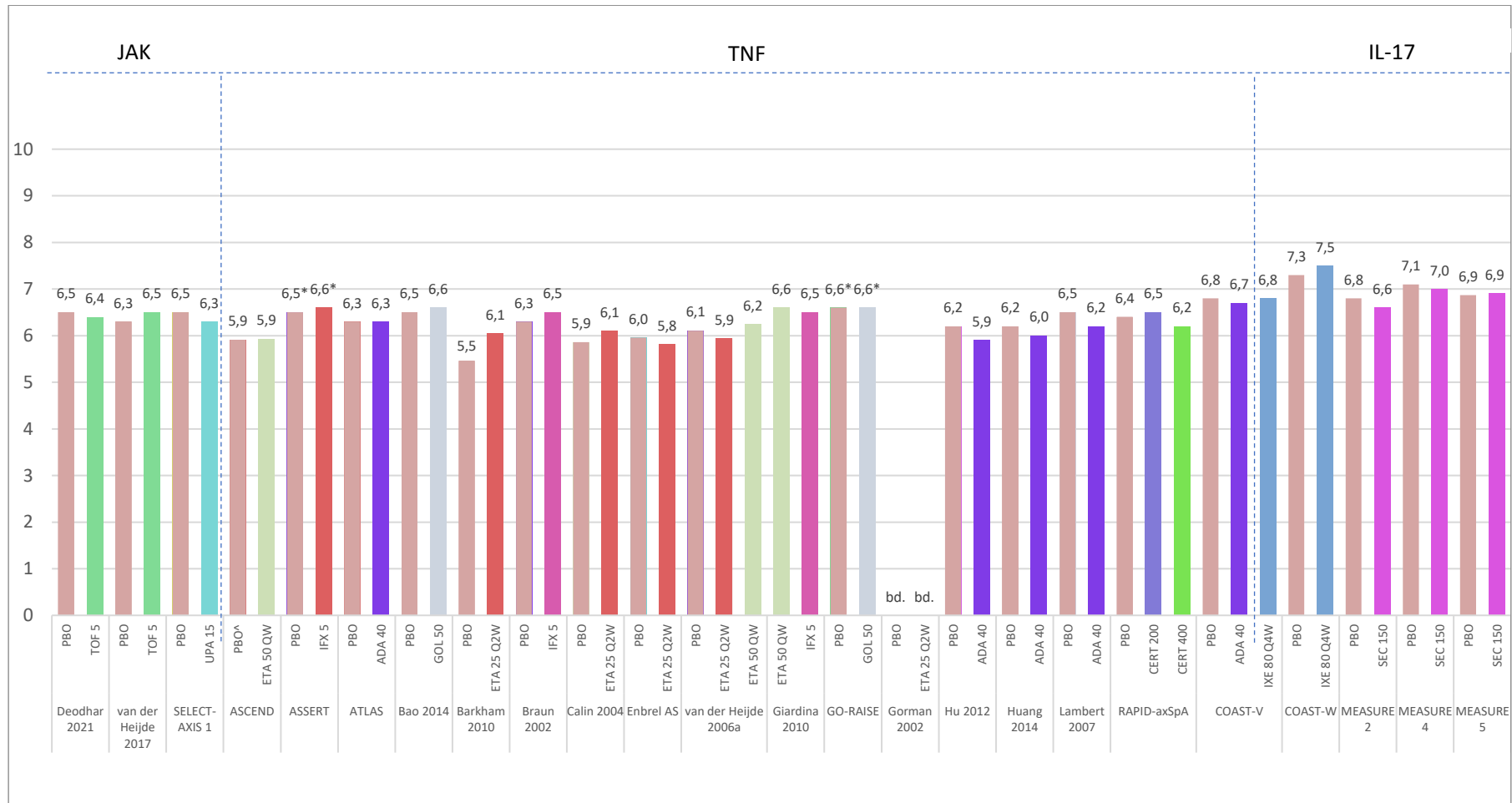


^ SSZ.

Xeljanz (tofacytylib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Wykres 42. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnie BASDAI; badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*



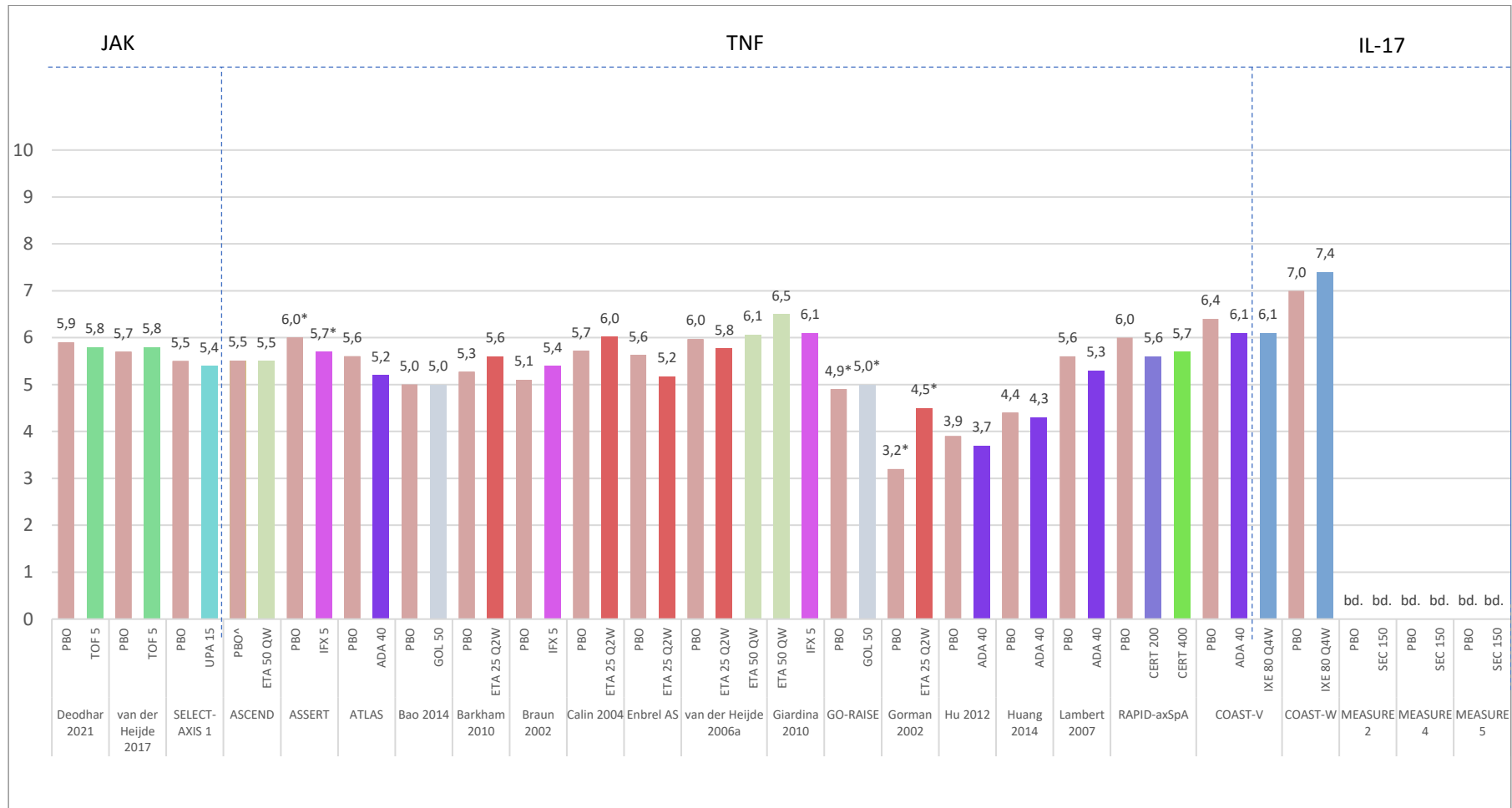
* mediana;

[^] SSZ.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Wykres 43. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnie BASFI; badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

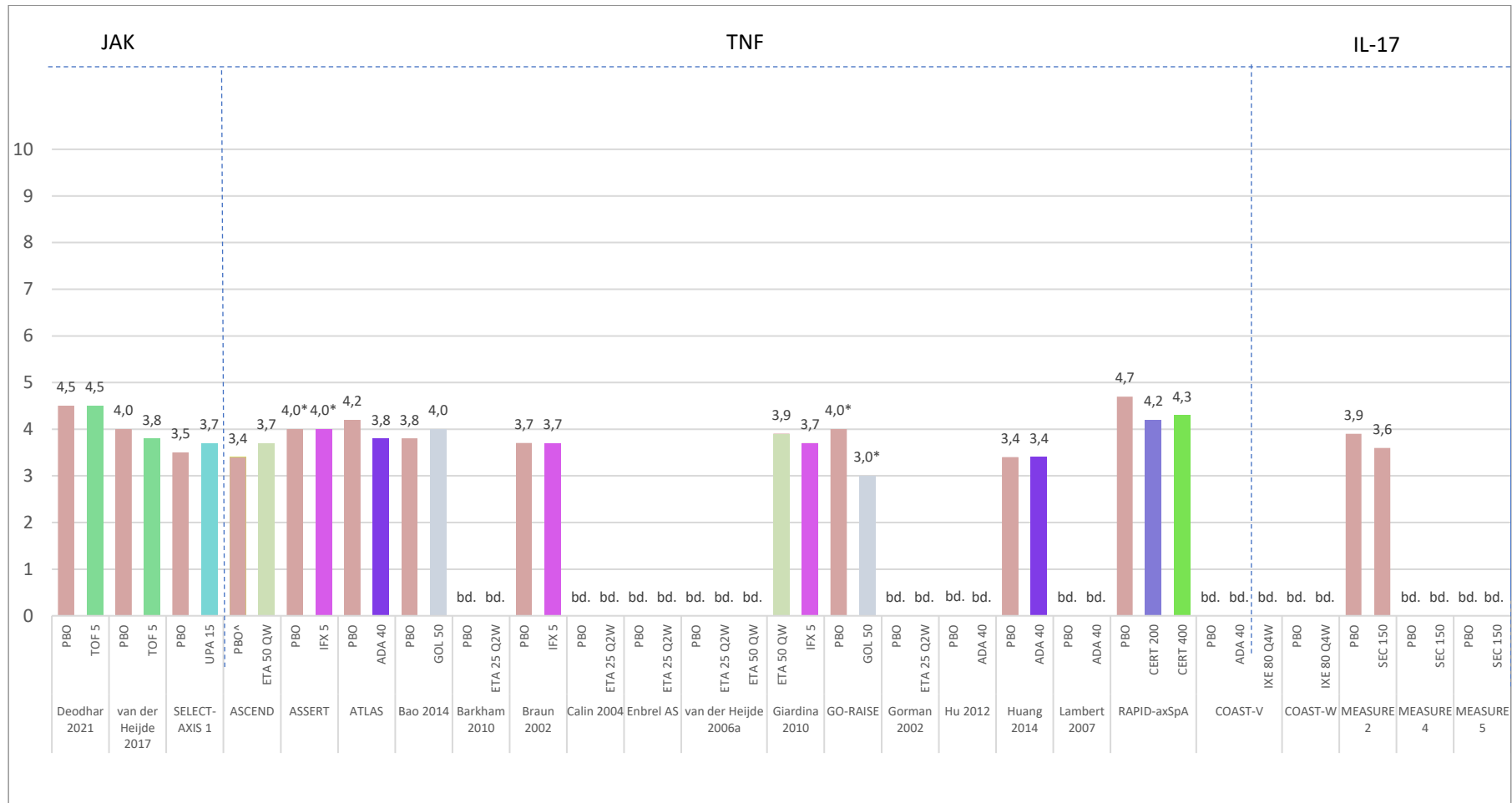


* mediana;
^ SSZ.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Wykres 44. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnie BASMI; badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*



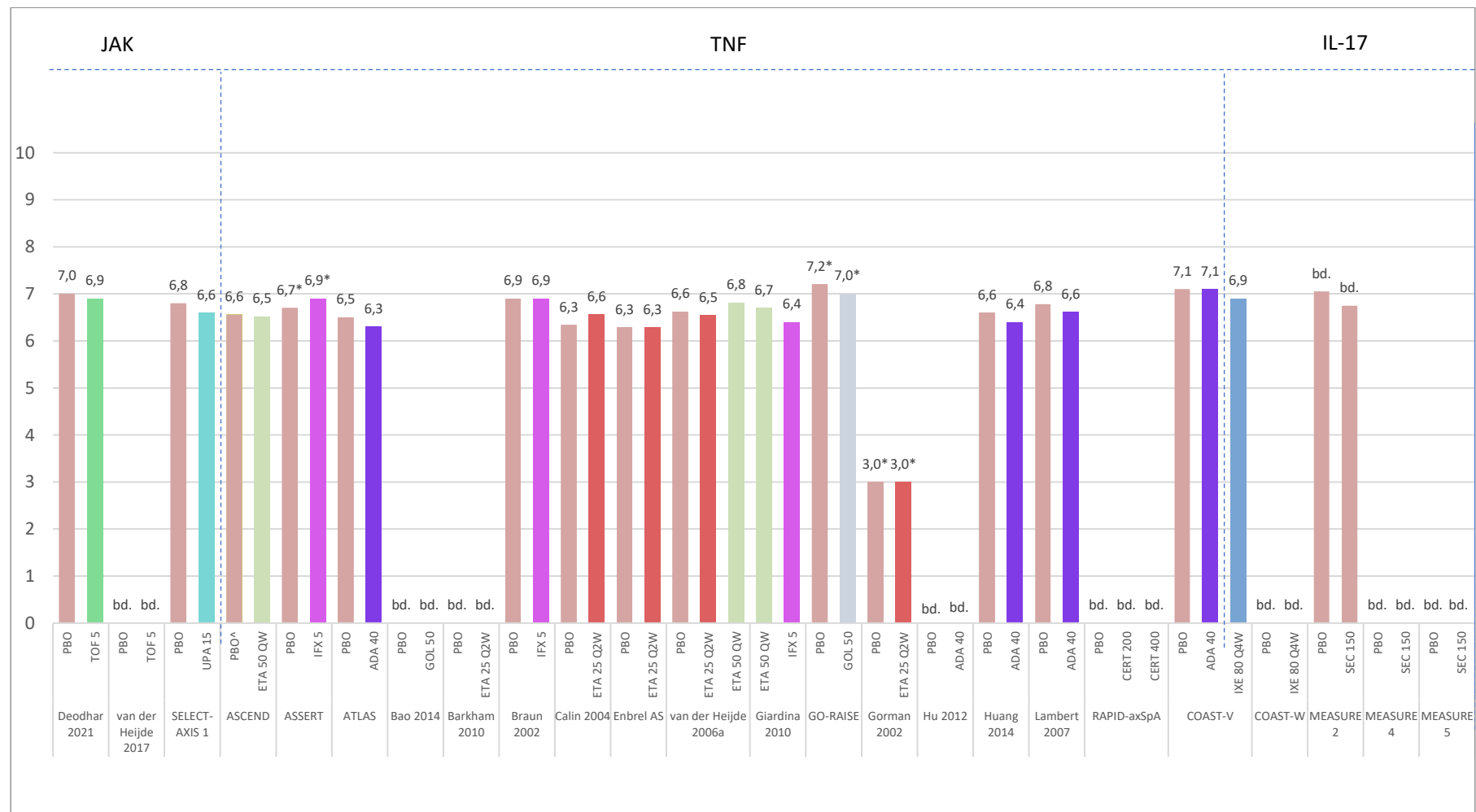
* mediana;

^ SSZ.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Wykres 45. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnie PtGA; badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*



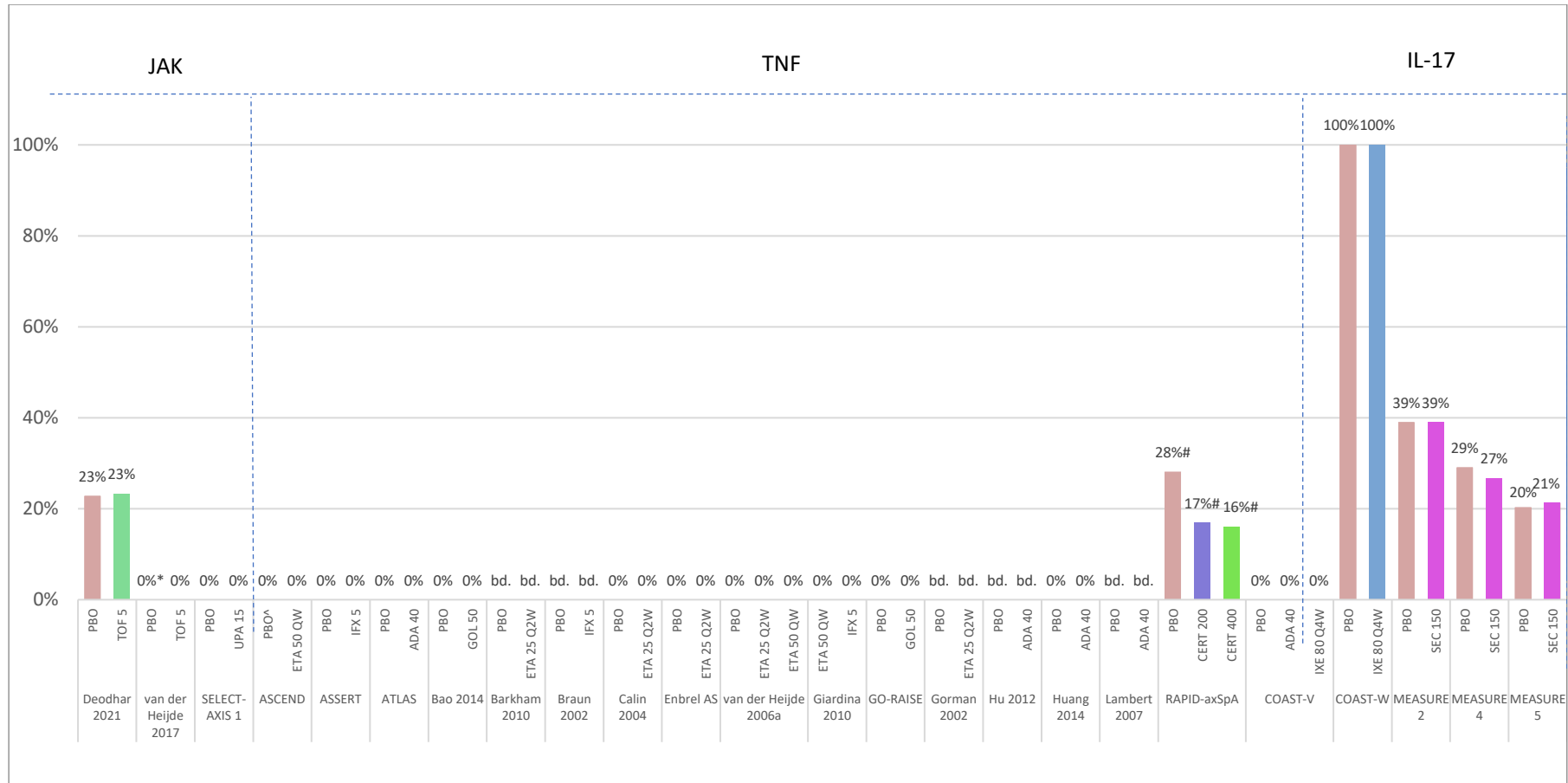
* mediana;

[^] SSZ.

Xeljanz (tofacynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Wykres 46. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek chorych z TNFi-IR/bLMPCh-IR; badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*



* każda wartość „0%” na powyższym wykresie oznacza chorych, którzy nie stosowali wcześniej leczenia TNFi;

w badaniu *RAPID-axSpA* wykluczano pacjentów z pierwotnym niepowodzeniem leczenia TNFi – w pozostałych próbach przedstawione odsetki oznaczają chorych leczonych wcześniej TNFi, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź albo nietolerację takiej terapii;

^ SSZ.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.2.2.3 Ocena zgodności populacji badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

Ocenę wiarygodności zewnętrznej badań włączonych do sieci porównania pośredniego tofacytynibu z wybranymi komparatorami, stosowanych w leczeniu ZZSK przeprowadzono poprzez porównanie populacji wspomnianych badań z populacją docelową wnioskowanego programu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

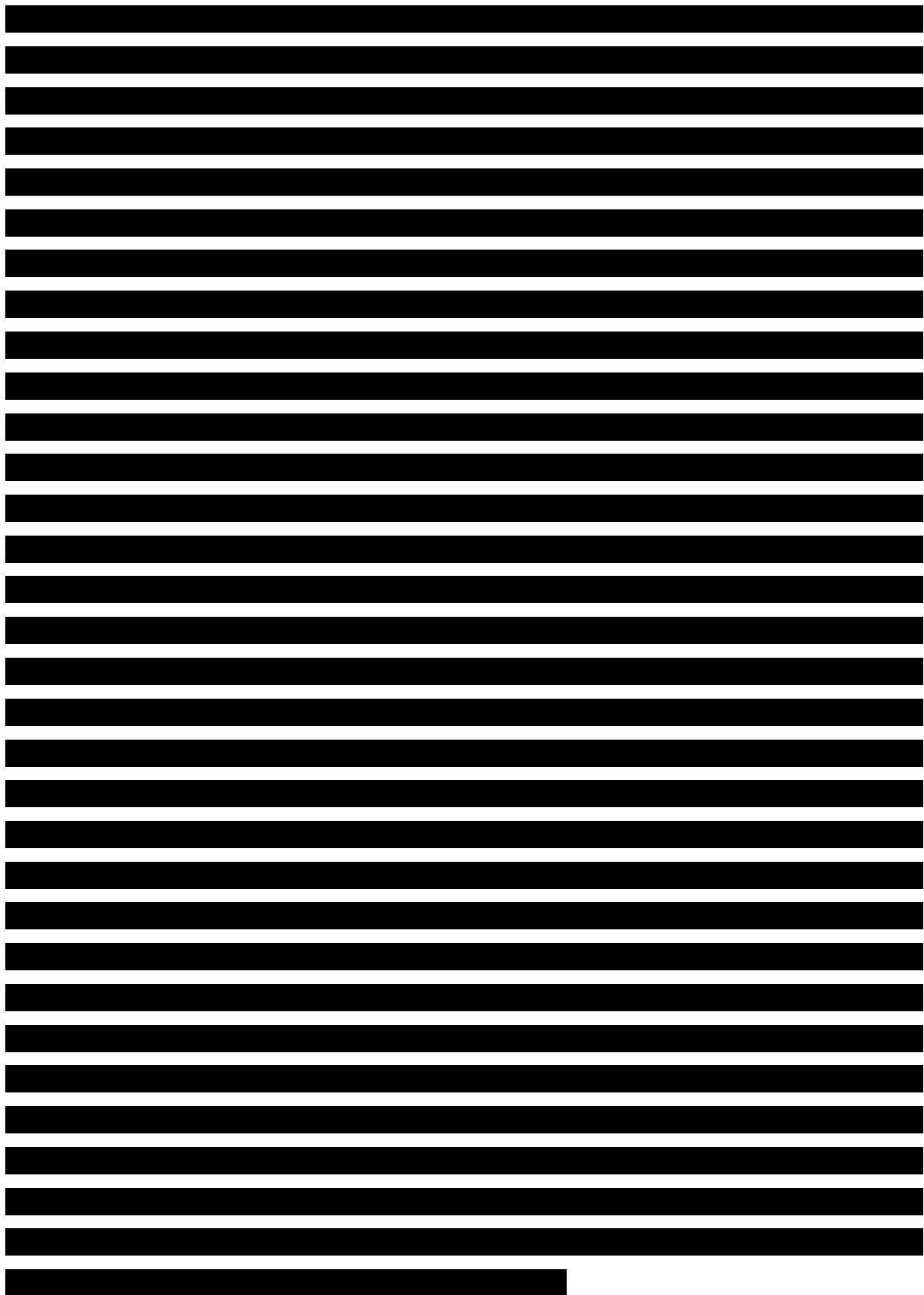
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

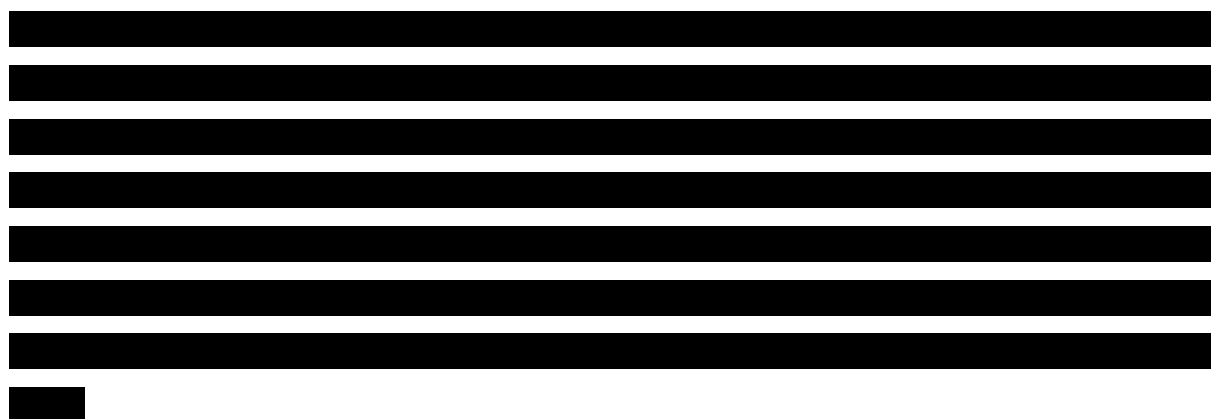
Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Tabela 57. Zestawienie kryteriów włączenia w proponowanym programie lekowym oraz kryteriów włączenia i wykluczenia oraz charakterystyk dot. aktywności choroby w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

Badanie	Rozpoznanie ZZSK ustalone na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem <i>sacroilitis</i> w badaniu RTG ¹	Aktywna postać choroby, udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie ≥ 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie ^{1,2}	Niezadowolająca odpowiedź na ≥ 2 NLPZ, które stosowane były w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie łącznie ^{1,3}	Zgoda na świadomą kontrolę urodzeń
<i>Deodhar 2021</i>	kryteria włączenia: mNY + <i>sacroilitis</i>	kryteria włączenia: BASDAI ≥ 4 + ból kręgosłupa ≥ 4 charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 6,45; PGA = bd.; PtGA = 6,95; ból kręgosłupa = 6,9 cm	kryteria włączenia: ≥ 2 NLPZ przez ≥ 4 tyg.; dopuszczano włączenie pacjentów stosujących wcześniej ksLMPCh (MTX, SSZ), o ile ich dawki były stabilne charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = 99,7%; wyjściowo stosujący NLPZ (w 1 dniu) = 79,6%; wyjściowo stosujący ksLMPCh (w 1 dniu) = 27,1%	kryteria wykluczenia: ciąża
<i>van der Heijde 2017</i>	kryteria włączenia: mNY + <i>sacroilitis</i>	kryteria włączenia: BASDAI ≥ 4 + ból kręgosłupa ≥ 4 charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 6,4; PGA = bd.; PtGA = bd.; ból kręgosłupa = bd.	kryteria włączenia: ≥ 2 NLPZ charakterystyki pacjentów (średnia): wyjściowo stosujący NLPZ = 92,3%; wyjściowo stosujący ksLMPCh = 29,2%	kryteria włączenia: zgoda na świadomą kontrolę urodzeń kryteria wykluczenia: ciąża, laktacja/karmienie piersią
<i>SELECT-AXIS 1</i>	kryteria włączenia: mNY + <i>sacroilitis</i>	kryteria włączenia: BASDAI ≥ 4 + ból kręgosłupa ≥ 4 charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 6,4; PGA = bd.; PtGA = 6,7; ból kręgosłupa = 6,75 cm	kryteria włączenia: ≥ 2 NLPZ; dopuszczano włączenie pacjentów stosujących wcześniej ksLMPCh (MTX, SSZ), o ile ich dawki były stabilne charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = 99,5%; wyjściowo stosujący NLPZ = 81,0%; wyjściowo stosujący ksLMPCh = 16,1%	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.
<i>ASCEND</i>	kryteria włączenia: mNY	kryteria włączenia: BASDAI ≥ 3 + sztywność poranna ≥ 3 i 2 z 3 wymienionych: ból kręgosłupa ≥ 3 , nocny ból kręgosłupa ≥ 3 lub BASFI ≥ 3 charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 5,9; PGA = 6,0; PtGA = 6,5; ból kręgosłupa = 6,24 cm; nocny ból kręgosłupa = 6,33 cm; BASFI = 5,5	kryteria włączenia: ≥ 1 NLPZ przez ≥ 3 mies.; dopuszczano włączenie pacjentów stosujących uprzednio ksLMPCh (MTX, HCQ), o ile ich dawki były stabilne w okresie ≥ 4 tygodni przed włączeniem; charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = 86,7%; wyjściowo stosujący NLPZ = 84,0%	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.
<i>ASSERT</i>	kryteria włączenia: mNY	kryteria włączenia: BASDAI ≥ 4 + ból kręgosłupa ≥ 4 charakterystyki pacjentów: BASDAI = 6,5 [mediana]; PGA = bd.; PtGA = 6,8 (średnia); nocny ból kręgosłupa = 6,5 cm (mediana)	kryteria włączenia: ≥ 1 NLPZ charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący ksLMPCh = bd.	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.

Badanie	Rozpoznanie ZZSK ustalone na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem <i>sacroiliitis</i> w badaniu RTG ¹	Aktywna postać choroby, udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie ≥ 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie ^{1,2}	Niezadowolająca odpowiedź na ≥ 2 NLPZ, które stosowane były w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie łącznie ^{1,3}	Zgoda na świadomą kontrolę urodzeń
ATLAS	kryteria włączenia: mNY	kryteria włączenia: 2 z 3 wymienionych: BASDAI ≥ 4 , ból kręgosłupa ≥ 4 , sztywność poranna > 1 godz. charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 6,3; PGA = 5,7; PtGA = 6,4; ból kręgosłupa = 6,5 cm; nocny ból kręgosłupa = 6,3 cm	kryteria włączenia: ≥ 1 NLPZ; dopuszczano włączenie pacjentów stosujących uprzednio ksLMPCh (MTX, SSZ i HCQ) o ile ich dawki były stabilne w okresie ≥ 4 tygodni przed wizytą wyjściową; charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = 79,2%	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.
Bao 2014	kryteria włączenia: mNY	kryteria włączenia: BASDAI ≥ 4 + ból kręgosłupa ≥ 4 charakterystyki pacjentów: BASDAI = 6,5 (mediana); PGA = bd.; PtGA = bd.; ból kręgosłupa = bd.	kryteria włączenia: dopuszczano włączenie pacjentów kontynuujących leczenie ksLMPCh (MTX, SSZ i HCQ) o ile ich dawki pozostawały stabilne w okresie badania; charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = 69,6%	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.
Barkham 2010	kryteria włączenia: mNY	kryteria włączenia: 2 z 3 wymienionych: BASDAI ≥ 4 , ból kręgosłupa ≥ 4 , sztywność poranna > 45 min charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 5,7; PGA = bd.; PtGA = bd.; ból kręgosłupa = bd.	kryteria włączenia: dopuszczano włączenie pacjentów kontynuujących leczenie NLPZ i ksLMPCh (MTX, SSZ i HCQ) o ile ich dawki pozostawały stabilne w okresie badania; charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = bd.	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.
Braun 2002	kryteria włączenia: mNY	kryteria włączenia: BASDAI ≥ 4 + ból kręgosłupa ≥ 4 charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 6,4; PGA = 6,35; PtGA = 6,9; ból kręgosłupa = 7,2 cm	kryteria włączenia: dopuszczano włączenie pacjentów kontynuujących leczenie o ile ich dawki pozostawały stabilne w okresie badania; charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = bd.	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.
Calin 2004	kryteria włączenia: mNY	kryteria włączenia: BASDAI ≥ 3 + 2 z 3 wymienionych: ocena ogólna ≥ 3 , ból kręgosłupa ≥ 3 lub BASFI ≥ 3 charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 5,98; PGA = bd.; PtGA = 6,45; ból kręgosłupa całkowity i nocny = 5,8 cm	kryteria włączenia: dopuszczano włączenie pacjentów stosujących uprzednio ksLMPCh (MTX, SSZ lub HCQ) oraz NLPZ, o ile ich dawki były stabilne w okresie, odpowiednio, > 4 i > 2 tygodni przed włączeniem; charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = 87,0%	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.
Enbrel AS	kryteria włączenia: mNY	kryteria włączenia: BASDAI ≥ 3 + 2 z 3 wymienionych: ocena ogólna ≥ 3 , ból kręgosłupa ≥ 3 lub BASFI ≥ 3	kryteria włączenia: dopuszczano włączenie pacjentów stosujących uprzednio ksLMPCh (MTX, SSZ) o ile ich dawki były stosowane w stabilnych	kryteria wykluczenia: ciąża

Badanie	Rozpoznanie ZZSK ustalone na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem <i>sacroilitis</i> w badaniu RTG ¹	Aktywna postać choroby, udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie ≥ 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie ^{1,2}	Niezadowolająca odpowiedź na ≥ 2 NLPZ, które stosowane były w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie łącznie ^{1,3}	Zgoda na świadomą kontrolę urodzeń
		charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 5,9; PGA = bd.; PtGA = 6,3; ból kręgosłupa = 6,2; BASFI = 5,35	dawkach oraz NLPZ, o ile ich dawki były stabilne w okresie > 2 tygodni przed włączeniem i w trakcie badania; charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = 91,5%	
<i>van der Heijde 2006a</i>	kryteria włączenia: mNY	kryteria włączenia: BASDAI $\geq 3 + 2$ z 3 wymienionych: ocena ogólna ≥ 3 , średnia bólu kręgosłupa i nocnego bólu kręgosłupa ≥ 3 lub BASFI ≥ 3 charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 6,0; PGA = 6,2; PtGA = 6,6; ból kręgosłupa = 6,35 cm; nocny ból kręgosłupa = 6,39 cm; BASFI = 5,9	kryteria włączenia: dopuszczano włączenie pacjentów stosujących uprzednio ksLMPCh (MTX, SSZ lub HCQ) oraz NLPZ, o ile ich dawki były stabilne w okresie, odpowiednio, > 4 i > 2 tygodni przed randomizacją; charakterystyki pacjentów (średnia): wyjściowo stosujący NLPZ = 81,03%; wyjściowo stosujący ksLMPCh = 37,3%	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.
<i>Giardina 2010</i>	kryteria włączenia: mNY	kryteria włączenia: BASDAI $\geq 4 +$ ból kręgosłupa ≥ 4 charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 6,5; PGA = bd.; PtGA = 6,6; ból kręgosłupa = 6,15	kryteria włączenia: ≥ 1 NLPZ, brak wcześniejszego leczenia ksLMPCh charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = 87,0%	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.
<i>GO-RAISE</i>	kryteria włączenia: mNY	kryteria włączenia: BASDAI $\geq 4 +$ ból kręgosłupa ≥ 4 charakterystyki pacjentów (mediana): BASDAI = 6,6; PGA = bd.; PtGA = 7,1; ból kręgosłupa = 7,5 cm; nocny ból kręgosłupa = 7,25	kryteria włączenia: ≥ 1 NLPZ przez ≥ 3 mies. lub ≥ 1 ksLMPCh, dopuszczano włączenie pacjentów kontynuujących leczenie ksLMPCh (MTX, HCQ, SSZ) oraz NLPZ o ile ich dawki były stabilne w trakcie badania; charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = 91,1%	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.
<i>Gorman 2002</i>	kryteria włączenia: mNY	kryteria włączenia: zapalny ból pleców + ocena ogólna $\geq 4 +$ sztywność poranna ≥ 45 min charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = bd.; PGA = 5,1; PtGA = 3,0; nocny ból kręgosłupa = 5,58 cm (mediana)	dopuszczano włączenie pacjentów kontynuujących leczenie ksLMPCh (MTX, SSZ) oraz NLPZ o ile ich dawki były stabilne w okresie ≥ 4 tygodni przed randomizacją i w trakcie badania charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = 87,5%	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.
<i>Hu 2012</i>	kryteria włączenia: mNY	kryteria włączenia: 2 z 3 wymienionych: BASDAI ≥ 4 , ból kręgosłupa ≥ 4 , sztywność poranna > 1 godz.	kryteria włączenia: ≥ 1 NLPZ; dopuszczano włączenie pacjentów kontynuujących leczenie ksLMPCh (MTX, SSZ) oraz NLPZ o ile ich dawki były stabilne w okresie ≥ 4 tygodni przed włączeniem	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Badanie	Rozpoznanie ZZSK ustalone na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem <i>sacroilitis</i> w badaniu RTG ¹	Aktywna postać choroby, udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie ≥ 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie ^{1,2}	Niezadowolająca odpowiedź na ≥ 2 NLPZ, które stosowane były w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie łącznie ^{1,3}	Zgoda na świadomą kontrolę urodzeń
		charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 6,0; PGA = bd.; PtGA = bd.; ból kręgosłupa = bd.	charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = bd.	
Huang 2014	kryteria włączenia: mNY	kryteria włączenia: 2 z 3 wymienionych: BASDAI ≥ 4 , ból kręgosłupa ≥ 4 , sztywność poranna > 1 godz. charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 6,0; PGA = 6,4; PtGA = 6,5; ból kręgosłupa = 6,5 cm; nocny ból kręgosłupa = 6,4 cm	kryteria włączenia: ≥ 1 NLPZ; dopuszczano włączenie pacjentów kontynuujących leczenie ksLMPCh (MTX, SSZ) oraz NLPZ o ile ich dawki były stabilne w okresie przed włączeniem i w trakcie badania charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = 78,9%	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.
Lambert 2007	kryteria włączenia: mNY	kryteria włączenia: 2 z 3 wymienionych: BASDAI ≥ 4 , ból kręgosłupa ≥ 4 , sztywność poranna > 1 godz. charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 6,35; PGA = bd.; PtGA = 6,7; ból kręgosłupa = 6,9 cm	kryteria włączenia: ≥ 1 NLPZ lub ≥ 1 ksLMPCh; dopuszczano włączenie pacjentów kontynuujących leczenie ksLMPCh (MTX, SSZ) oraz NLPZ o ile ich dawki były stabilne w okresie 4 tygodni przed włączeniem i w trakcie badania charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = 90,2%	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.
RAPID-axSpA	kryteria włączenia: mNY + <i>sacroilitis</i> ⁴	kryteria włączenia: BASDAI ≥ 4 + ból kręgosłupa ≥ 4 charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 6,4; PGA = bd.; PtGA = bd.; ból kręgosłupa = bd.	kryteria włączenia: ≥ 1 NLPZ przez 4 tyg. charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = 90,5%	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.
COAST W	kryteria włączenia: mNY + <i>sacroilitis</i>	kryteria włączenia: BASDAI ≥ 4 + ból kręgosłupa ≥ 4 charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 7,4; PGA = bd.; PtGA = bd.; ból kręgosłupa = bd.	kryteria włączenia: ≥ 1 NLPZ przez 4 tyg. + ≤ 1 i ≤ 2 TNFi; dopuszczano włączenie pacjentów kontynuujących leczenie ksLMPCh (MTX, HCQ, SSZ) oraz NLPZ o ile ich dawki były stabilne w okresie, odpowiednio ≥ 4 i ≥ 2 tygodni przed randomizacją charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = 78,1%	kryteria włączenia: zgoda na świadomą kontrolę urodzeń kryteria wykluczenia: ciąża, laktacja/karmienie piersią
COAST-V	kryteria włączenia: mNY + <i>sacroilitis</i> ⁴	kryteria włączenia: BASDAI ≥ 4 + ból kręgosłupa ≥ 4 charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 6,7; PGA = bd.; PtGA = 7,1; ból kręgosłupa = bd.	kryteria włączenia: ≥ 2 NLPZ przez ≥ 4 tyg.; dopuszczano włączenie pacjentów kontynuujących leczenie ksLMPCh (MTX, HCQ, SSZ) oraz NLPZ o ile ich dawki były stabilne w okresie, odpowiednio ≥ 4 i ≥ 2 tygodni przed randomizacją charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = 90,0%; wyjściowo stosujący ksLMPCh = 37,7%	kryteria włączenia: zgoda na świadomą kontrolę urodzeń kryteria wykluczenia: ciąża, laktacja/karmienie piersią

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca




Badanie	Rozpoznanie ZZSK ustalone na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem <i>sacroilitis</i> w badaniu RTG ¹	Aktywna postać choroby, udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie ≥ 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie ^{1,2}	Niezadowolająca odpowiedź na ≥ 2 NLPZ, które stosowane były w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie łącznie ^{1,3}	Zgoda na świadomą kontrolę urodzeń
MEASURE 2	kryteria włączenia: mNY + <i>sacroilitis</i>	kryteria włączenia: BASDAI ≥ 4 + ból kręgosłupa ≥ 4 charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 6,7; PGA = bd.; PtGA = bd.; ból kręgosłupa = 6,7 cm	kryteria włączenia: ≥ 1 NLPZ; dopuszczano włączenie pacjentów kontynuujących leczenie ksLMPCh (MTX, SSZ) oraz NLPZ o ile ich dawki były stabilne w okresie, odpowiednio ≥ 4 i ≥ 2 tygodni przed randomizacją charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = bd.	kryteria wykluczenia: ciąża, laktacja
MEASURE 4	kryteria włączenia: mNY + <i>sacroilitis</i>	kryteria włączenia: BASDAI ≥ 4 + ból kręgosłupa ≥ 4 charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 7,0; PGA = bd.; PtGA = bd.; ból kręgosłupa = 7,5 cm	kryteria włączenia: ≥ 1 NLPZ; dopuszczano włączenie pacjentów kontynuujących leczenie ksLMPCh (MTX, SSZ); dopuszczano włączenie pacjentów kontynuujących leczenie NLPZ o ile ich dawki były stabilne w okresie ≥ 2 tygodni przed randomizacją i w trakcie badania charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = bd.	kryteria włączenia/wykluczenia: bd.
MEASURE 5	kryteria włączenia: mNY + <i>sacroilitis</i>	kryteria włączenia: BASDAI ≥ 4 + ból kręgosłupa ≥ 4 + całkowita ocena bólu pleców ≥ 4 charakterystyki pacjentów (średnia): BASDAI = 6,9; PGA = bd.; PtGA = bd.; ból kręgosłupa = 7,1 cm	kryteria włączenia: ≥ 2 NLPZ przez ≥ 4 tyg. dopuszczano włączenie pacjentów kontynuujących leczenie ksLMPCh (MTX, SSZ), o ile było ono stosowane w okresie ≥ 3 miesięcy, z stabilnymi dawkami w okresie ≥ 4 tygodni przed randomizacją; dopuszczano włączenie pacjentów kontynuujących leczenie NLPZ o ile ich dawki były stabilne w okresie ≥ 2 tygodni przed randomizacją charakterystyki pacjentów (średnia): wcześniej stosujący NLPZ = bd.; wyjściowo stosujący NLPZ = bd.	kryteria włączenia: zgoda na świadomą kontrolę urodzeń kryteria wykluczenia: ciąża, laktacja

1 do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających wszystkie wymienione kryteria;

2 aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych 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 za-palnych lekami biologicznymi – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm;

3 niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia;

4 diagnoza w oparciu o kryteria ASAS, jednak jak zaznaczono pacjenci spełniali również kryteria mNY

	kryteria w pełni zgodne z PL		kryteria częściowo zgodne z PL		kryteria niezgodne z PL lub brak informacji
---	------------------------------	---	--------------------------------	---	---

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.2.3 Charakterystyka procedur zastosowanych w analizowanych badaniach

W porównaniu pośrednim ocenianą interwencją był należący do **inhibitorów kinaz janusowych (JAK) tofacytynib** podawany doustnie w dawce 5 mg 2 razy dziennie (**TOF 5**). Dane dla tak zdefiniowanej interwencji przedstawiono w 2 badaniach (*Deodhar 2021, van der Heijde 2017*).

Jako komparatory dla tofacytynibu w porównaniu pośrednim oceniono 8 leków należących do 3 klas (leczenie referencyjne w sieci stanowiło placebo, PBO):

- Inhibitory JAK:
 - Upadacytynib (UPA)
- Inhibitory TNF:
 - Adalimumab (ADA)
 - Certolizumab (CERT)
 - Etanercept (ETA)
 - Golimumab (GOL)
 - Infliksymab (IFX)
- Oraz inhibitory IL-17:
 - Iksekizumab (IXE)
 - Sekukinumab (SEC)

W poniższej tabeli na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych zebrano informacje dotyczące zalecanej drogi podania, dawkowania i oceny odpowiedzi na leczenie produktem leczniczym Xeljanz oraz substancjami wskazanymi jako komparatory.

Tabela 58. Zalecana droga podania oraz dawkowanie wnioskowanej interwencji oraz komparatorów wraz z określeniem punktu oceny odpowiedzi na leczenie na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Lek	Droga podania	Nazwa grupy	Dawkowanie	Uwagi	Ocena odpowiedzi na leczenie
Inhibitory JAK					
tofacytynib	doustna (PO)	TOF 5	5 mg 2 razy dziennie	–	Dostępne dane sugerują, że poprawę kliniczną u pacjentów z ZZSK obserwuje się w ciągu 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia tofacytynibem. U pacjentów, u których w tym okresie nie zaobserwowano poprawy klinicznej, należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie.
upadacytynib	doustna (PO)	UPA 15	15 mg 1 raz dziennie	–	Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów z ZZSK, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych pacjentów z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.
Inhibitory TNF					
adalimumab	podskórna (SC)	ADA 40	40 mg co 2 tygodnie	–	Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia . Należy rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Lek	Droga podania	Nazwa grupy	Dawkowanie	Uwagi	Ocena odpowiedzi na leczenie
golimumab	podskórna (SC)	GOL 50	50 mg 1 raz w miesiącu	Podanie tego samego dnia każdego miesiąca. Można rozważyć zwiększenie dawki do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów o masie ciała > 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach.	Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach) . U pacjentów, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia.
infliksymab	dożylna (IV)	IFX 5	5 mg/kg m.c. w tyg. 0, 2 i 6, a następnie kolejne dawki co 6 do 8 tyg.	–	Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie do 6. tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.
etanercept	podskórna (SC)	ETA 25	25 mg 2 razy w tygodniu	–	Dostępne dane wskazują, że we wskazaniu ZZSK odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.
		ETA 50	50 mg 1 raz w tygodniu	–	
certolizumab pegol	podskórna (SC)	CERT 200	Dawka nasycająca: 400 mg w tyg. 0, 2 i 4, a następnie dawka podtrzymująca: 200 mg co 2 tyg.	Po ≥ 12 miesiącach leczenia u pacjentów z utrzymującą się remisją można rozważyć obniżenie dawki podtrzymującej do 200 mg co 4 tyg.	We wskazaniu ZZSK dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej.
		CERT 400	Dawka nasycająca: 400 mg w tyg. 0, 2 i 4, a następnie dawka podtrzymująca: 400 mg co 4 tyg.		
Inhibitory IL-17					
iksekizumab	podskórna (SC)	IXE 80 Q4W	Dawka nasycająca 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tyg. 0, a następnie dawka podtrzymująca 80 mg co 4 tyg.	–	W przypadku pacjentów, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Lek	Droga podania	Nazwa grupy	Dawkowanie	Uwagi	Ocena odpowiedzi na leczenie
sekukinumab	podskórna (SC)	SEC 150	Zalecana dawka: 150 mg na początku w tyg.: 0, 1, 2, 4, a następnie comiesięczne dawki podtrzymujące	Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg.	miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni . Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Jak wspomniano powyżej, inhibitor JAK tofacytynib podawany zgodnie z ChPL w leczeniu ZZSK doustnie w dawce 5 mg 2 razy dziennie (TOF 5) stanowił ocenianą interwencję w 2 badaniach (*Deodhar 2021, van der Heijde 2017*). W badaniu *van der Heijde 2017* oceniano dodatkowo podawanie tofacytynibu w dawce 2 mg oraz 10 mg 2 razy dziennie, jednakże takie schematy dawkowania nie są zgodne z ChPL w tym wskazaniu i nie zostały one uwzględnione w niniejszym raporcie. W tej klasie leków uwzględniono także upadacytynib stosowany (zgodnie z ChPL) doustnie w dawce 15 mg 1 raz dziennie (UPA 15), a dane odnośnie tej terapii pochodziły z 1 badania (*SELECT-AXIS 1*).

Inhibitory TNF były najliczniejszą grupą komparatorów, a dane na ich temat pochodziły z największej liczby badań. Cztery leki były podawane w formie podskórnej (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab), a jeden (infliksymb) w postaci dożylniej. Adalimumab zgodnie z ChPL we wskazaniu ZZSK należy podawać podskórnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie (ADA 40). We wszystkich 5 uwzględnionych badaniach (*ATLAS, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, COAST-V*), w których oceniano tę interwencję, zastosowano dokładnie ten schemat dawkowania. Z kolei dane dla certolizumabu zidentyfikowano tylko w jednym badaniu (*RAPID-axSpA*), w którym lek podawano podskórnie początkowo w dawce nasycającej 400 mg w tygodniach 0, 2 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie (CERT 200) lub 400 mg 1 raz w miesiącu (CERT 400) – oba schematy dawkowania są zgodne z ChPL. Dane na temat etanerceptu przedstawiono w 7 badaniach. Lek ten stosowano podskórnie w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu (ETA 25 Q2W) (*Barkham 2010, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Gorman 2002*) lub w dawce 50 mg 1 raz w tygodniu (ETA 50 QW) (*ASCEND, van der Heijde 2006a, Giardina 2010*), przy czym dwa wymienione schematy leczenia były zgodne z ChPL. Stosowany podskórnie golimumab w dawce 50 mg 1 raz w miesiącu (GOL 50) stanowił interwencję w 2 próbach (*Bao 2014, GO-RAISE*). Dawkowanie to było zgodne z ChPL. W badaniu *GO-RAISE* oceniano także wyższą dawkę leku, tj. 100 mg 1 raz w miesiącu, która w związku z niezgodnością z zalecanym dawkowaniem w ZZSK nie została poddana ocenie w niniejszym raporcie. Z kolei infliksymb, jedyny analizowany inhibitor TNF w postaci dożylniej, w dawce 5 mg/kg m.c. (IFX 5) porównywano względem placebo w 2 badaniach: w próbie *ASSERT* podawano go w tygodniach 0, 2, 6, 12 i 18, z kolei w badaniu *Braun 2002* jedynie w tygodniach 0, 2 i 6. Ponadto w badaniu *Giardina 2010* IFX 5, stosowany w tyg. 0, 2 i 6, a następnie co 6 tygodni, stanowił ramię kontrolne dla ETA 50 QW. Wszystkie opisane schematy dawkowania infliksymbu były zgodne z ChPL.

Spośród inhibitorów IL-17 ocenie poddano dwa leki w formie podskórnej: iksekizumab oraz sekukinumab. Iksekizumab stanowił interwencję w 2 badaniach (*COAST-V* i *COAST-W*). W obu leczenie to było stosowane w dwóch identycznych schematach: początkowo podawano dawkę nasycającą 80 mg lub 160

mg (pacjentom losowo przydzielano wysokość dawki nasycającej), a następnie 80 mg co dwa tygodnie (IXE 80 Q2W) lub 1 raz w miesiącu (IXE 80 Q4W). Dawkowanie w ramieniu IXE 80 Q2W nie jest zgodne z zalecanym w ZZSK w ChPL i dane na jego temat nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie. Z kolei w przypadku schematu IXE 80 Q4W należy zaznaczyć, że można go określić jako częściowo zgodny z ChPL – według tego dokumentu dawka nasycająca powinna wynosić 160 mg, co stanowi pewne ograniczenie w zakresie interpretacji wyników pochodzących z tych badań. Dodatkowo w próbie *COAST-V* uwzględniono dodatkowe ramię, w ramach którego pacjentom podawano aktywną kontrolę w postaci adalimumabu w dawce 40 mg co 2 tygodnie (ADA 40).

W 3 włączonych badaniach serii *MEASURE* ocenianą interwencją stanowił sekukinumab w różnych schematach dawkowania. W próbie *MEASURE 2* z placebo porównywano sekukinumab podawany początkowo w dawce nasycającej 75 mg w tygodniach 0, 1, 2, 3 i 4, a następnie co 4 tygodnie (SEC 75) lub w dawce 150 mg w identycznych punktach czasowych (SEC 150). Jedynie dawkowanie w grupie SEC 150 – zgodne z ChPL – mogło stanowić komparator w niniejszym raporcie. Z kolei w badaniu *MEASURE 4* ramiona sekukinumabu różniły się obecnością dawki nasycającej. W związku z tym, że w ChPL jej podanie jest zalecane, w analizie uwzględniono jedynie wyniki pacjentów stosujących SEC w dawce 150 mg w tygodniach 0, 1, 2, 3 i 4, a dalej co 4 tygodnie. Natomiast celem próby *MEASURE 5* było zestawienie spełniającego wymagania ChPL leczenia SEC 150 z placebo.

W większości uwzględnionych badań kontrolę stanowiło placebo podawane tak jak oceniana interwencja. Wyjątek stanowiły 2 próby (*ASCEND*, *Giardina 2010*). W przypadku badania *ASCEND* komparatorem dla ETA 50 QW była sulfasalazyna, jednakże zgodnie z założeniami przyjętymi w niniejszym raporcie ramię to było traktowane jako placebo. Natomiast w badaniu *Giardina 2010* jako kontrolę podawano dożylnie infliksymab – 5 mg/kg m.c. (IFX 5) w tygodniach 0, 2 i 6, a następnie co 6 tygodni.

W 5 badaniach (*ATLAS*, *Bao 2014*, *GO-RAISE*, *Lambert 2007* oraz *RAPID-axSpA*) pacjenci z odpowiednio zdefiniowaną niewystarczającą odpowiedzią na leczenie mogli skorzystać z opcji *early escape*. W próbach *ATLAS* i *Lambert 2007*, porównujących adalimumab w dawce 40 mg co 2 tygodnie z placebo, pacjenci z ramienia PBO, którzy nie uzyskali odpowiedzi wyrażonej jako $\geq 20\%$ poprawa zgodnie z kryteriami ASAS20, w tygodniach 12, 16 lub 20 mogli skorzystać z możliwości rozpoczęcia terapii ADA 40. Podobnie było w przypadku badania *RAPID-axSpA* – jego uczestnicy, u których w tygodniach 14 i 16 nie stwierdzono co najmniej 20% odpowiedzi na leczenie według ASAS20, korzystali z obowiązkowej opcji *early escape* i w 16 tygodniu badania poddani byli ponownej randomizacji do ramion CERT 200 lub CERT 400 przy zastosowaniu zaślepienia dawki (ang. *dose-blinding*). W publikacji *Bao 2014* prezentującej wyniki porównania GOL 50 vs PBO u pacjentów z grupy kontrolnej, którzy w 16 tygodniu leczenia

charakteryzowali się < 20% poprawą wartości całkowitego bólu pleców i porannej sztywności w porównaniu do wartości wyjściowej, włączano golimumab w dawce 50 mg 1 raz w miesiącu. W odróżnieniu od wszystkich wymienionych prób, w których uczestnicy z ramienia interwencji mimo nieuzyskania wystarczającej odpowiedzi na leczenie kontynuowali dotychczas stosowaną terapię, w badaniu *GO-RAISE* również w tej grupie wprowadzano modyfikację leczenia w ramach opcji *early escape*. Po ocenie w 16 tygodniu w razie < 20% poprawy w zakresie całkowitego bólu pleców i porannej sztywności u chorych dotychczas otrzymujących placebo rozpoczynano podawanie GOL 50, u osób z ramienia GOL 50 zwiększono dawkę do GOL 100, natomiast leczenie w grupie GOL 100 pozostawało bez zmian. Należy zaznaczyć, że wspomniane wyższe dawkowanie golimumabu (100 mg co 4 tygodnie) nie jest zgodne z ChPL we wskazaniu ZZSK.

W uwzględnionych próbach zaślepiiony okres badania zawierał się w przedziale 12-24 tygodni, z wyjątkiem 2 badań: *RAPID-axSpA* oraz *COAST-V*. W próbie *RAPID-axSpA* po 24 tygodniach podwójnie zaślepionej fazy następowała kolejna 24-tygodniowa faza z zaślepieniem dawki (ang. *dose-blind*), w ramach której wszyscy pacjenci stosowali CERT 200 lub CERT 400 – osoby pierwotnie przydzielone do grupy placebo zostały poddane w tym celu ponownej randomizacji. Natomiast w badaniu *COAST-V* po 16 tygodniach podwójnie zaślepionej fazy pacjentom z ramion PBO oraz ADA 40 losowo przydzielano interwencję w postaci IXE 80 Q2W lub IXE 80 Q4W, którą stosowali do 52. tygodnia. Przebieg 14 prób uwzględniał dodatkowo różnie długo trwającą, od 12 tygodni do 5 lat, otwartą fazę badania, w trakcie której wszystkim chorym podawano oceniane aktywne leczenie (*Deodhar 2021, SELECT-AXIS 1, ATLAS, Bao 2014, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4* oraz *MEASURE 5*).

Szczegółowy opis stosowanych interwencji i kontroli oraz ich zgodności z ChPL, czasu trwania leczenia oraz uwzględnienia opcji *early escape* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji i czasu leczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

Klasa leków	Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia	Early escape
Inhibitory JAK	<i>Deodhar 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tofacytynib (TOF 5) podawany doustnie w dawce 5 mg 2 razy dziennie 	TAK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo (PBO) podawane tak jak TOF 5 	–	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 48 tygodni: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tygodnie 0-16 – zaślepienia faza badania ○ Tygodnie 16-48 – otwarta faza badania; wszyscy pacjenci otrzymali TOF 5 	NIE
	<i>van der Heijde 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tofacytynib (TOF 5) podawany doustnie w dawce 5 mg 2 razy dziennie 	TAK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo (PBO) podawane tak jak interwencja 	–	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 tygodni + 4-tygodniowy okres obserwacji bez aktywnego leczenia 	NIE
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tofacytynib (TOF 2) podawany doustnie w dawce 2 mg 2 razy dziennie 	NIE	dawkowanie nieuwzględnione w niniejszym raporcie			
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tofacytynib (TOF 10) podawany doustnie w dawce 10 mg 2 razy dziennie 	NIE	dawkowanie nieuwzględnione w niniejszym raporcie			
<i>SELECT-AXIS 1 (van der Heijde 2019)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Upadacytynib (UPA 15) podawany doustnie w dawce 15 mg 1 raz dziennie 	TAK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo (PBO) podawane tak jak UPA 15 	–	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 14 tygodni ▪ Pacjenci, którzy ukończyli 14-tygodniową zaślepioną fazę badania, mogli kontynuować 	NIE	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia	Early escape
Inhibitory TNF	<i>ASCEND</i> (Braun 2011)	▪ Etanercept (ETA 50 QW) SC w dawce 50 mg 1 raz w tygodniu	TAK	○ Placebo (PBO) podawane tak jak ETA 50 QW ¹	–	▪ 16 tygodni leczenie do 90. tyg. w otwartej fazie badania stosując UPA 15.	NIE
	<i>ASSERT</i> (van der Heijde 2005)	▪ Infliksymab (IFX 5) IV w dawce 5 mg/kg m.c. podany w tyg.: 0, 2, 6, 12, 18	TAK	▪ Placebo (PBO) podawane tak jak IFX	–	▪ 24 tygodnie	NIE
	<i>ATLAS</i> (van der Heijde 2006)	▪ Adalimumab (ADA 40) SC w dawce 40 mg co 2 tyg.	TAK	▪ Placebo (PBO) podawane tak jak ADA 40	–	▪ 104 tygodnie: ○ 24 tygodnie – zaślepią faza badania ○ 80 tygodni – otwarta faza badania – wszyscy pacjenci mogli otrzymać ADA 40.	▪ TAK ○ Pacjenci z grupy PBO, którzy nie uzyskali 20% odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS20 w tygodniach 12, 16 lub 20 mogli skorzystać z opcji <i>early escape</i> i otrzymać ADA 40.
	<i>Bao 2014</i>	▪ Golimumab (GOL 50) SC w dawce 50 mg 1 raz w miesiącu	TAK	▪ Placebo (PBO) podawane tak jak GOL 50	–	▪ 48 tygodni: ○ Tygodnie 0-24 – zaślepią faza badania ○ Tygodnie 24-48 – otwarta faza badania – wszyscy pacjenci otrzymali GOL 50	▪ TAK ○ W 16 tyg. pacjenci z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako < 20% poprawa w porównaniu do wartości wyjściowej całkowitego bólu pleców i porannej sztywności rozpoczęli podwójnie zaślepią fazę badania <i>early escape</i> - pacjenci z grupy PBO zaczęli

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia	Early escape
							otrzymywać GOL 50, a pacjenci z grupy GOL 50 kontynuowali leczenie w dotychczasowych dawkach.
	<i>Barkham 2010</i>	▪ Etanercept (ETA 25 Q2W) SC w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu	TAK	▪ Placebo (PBO) podawane tak jak ETA 25 Q2W	–	▪ 12 tygodni	NIE
	<i>Braun 2002</i>	▪ Inflixymab (IFX 5) IV w dawce 5 mg/kg m.c. podawany w tyg. 0, 2, 6	TAK	▪ Placebo (PBO) podawane tak jak IFX 5	–	▪ 12 tygodni	NIE
	<i>Calin 2004</i>	▪ Etanercept (ETA 25 Q2W) SC w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu	TAK	▪ Placebo (PBO) podawane tak jak ETA 25 Q2W	–	▪ 12 tygodni	NIE
	<i>Enbrel AS (Davis 2003)</i>	▪ Etanercept (ETA 25 Q2W) SC w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu	TAK	▪ Placebo (PBO) podawane tak jak ETA 25 Q2W	–	▪ 24 tygodnie	NIE
	<i>van der Heijde 2006a</i>	▪ Etanercept (ETA 25 Q2W) SC w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu	TAK	▪ Placebo (PBO) podawane tak jak ETA 25 Q2W i ETA 50 QW	–	▪ 12 tygodni	NIE
		▪ Etanercept (ETA 50 QW) SC w dawce 50 mg 1 raz w tygodniu	TAK				
	<i>Giardina 2010</i>	▪ Etanercept (ETA 50 QW) SC w dawce 50 mg 1 raz w tygodniu	TAK	▪ Inflixymab (IFX 5) IV w dawce 5 mg/kg m.c. podany na początku w tyg. 0, 2, 6, potem co 6 tyg.	TAK	▪ 102 tygodnie	NIE
	<i>GO-RAISE (Inman 2008)</i>	▪ Golimumab (GOL 50) SC w dawce 50 mg co 4 tygodnie	TAK	▪ Placebo (PBO) podawane tak jak GOL 50, GOL 100	–	▪ 24 tygodnie	▪ TAK

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia	Early escape
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Golimumab (GOL 100) SC w dawce 100 mg co 4 tygodnie 	NIE dawkowanie nieuwzględnione w niniejszym raporcie				<ul style="list-style-type: none"> ○ W 16 tyg. pacjenci z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako < 20% poprawa w porównaniu do wartości wyjściowej całkowitego bólu pleców i porannej sztywności rozpoczęli podwójnie zaślepioną fazę badania <i>early escape</i> – pacjenci z grupy PBO otrzymali GOL 50, u pacjentów z grupy GOL 50 zwiększono dawkę do GOL 100, a pacjenci z grupy GOL 100 kontynuowali leczenie w dotychczasowych dawkach.
	<i>Gorman 2002</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etanercept (ETA 25 Q2W) SC w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu 	TAK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo (PBO) podawane tak jak ETA 25 Q2W 	–	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 40 tygodni <ul style="list-style-type: none"> ○ 16 tygodni – zaślepiąca faza badania ○ 24 tygodnie – przedłużona, otwarta faza badania – wszyscy pacjenci mieli możliwość otrzymywania ETA 25 Q2W. 	NIE
	<i>Hu 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adalimumab (ADA 40) SC w dawce 40 mg co 2 tygodnie 	TAK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo (PBO) podawane tak jak ADA 40 	–	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 24 tygodnie <ul style="list-style-type: none"> ○ Tygodnie 0-12 – zaślepiąca faza badania 	NIE

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia	Early escape
						<ul style="list-style-type: none"> ○ Tygodnie 12-24 – otwarta faza badania, wszyscy pacjenci otrzymywali ADA 40. 	
	<i>Huang 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adalimumab (ADA 40) SC w dawce 40 mg co 2 tygodnie 	TAK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo (PBO) podawane tak jak ADA 40 	–	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 24 tygodnie <ul style="list-style-type: none"> ○ Tygodnie 0-12 – zaślepienia faza badania ○ Tygodnie 12-24 – otwarta faza badania, wszyscy pacjenci otrzymywali ADA 40. 	NIE
	<i>Lambert 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adalimumab (ADA 40) SC w dawce 40 mg co 2 tygodnie 	TAK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo (PBO) podawane tak jak ADA 40 	–	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 24 tygodnie – zaślepienia faza badania ▪ 5 lat – otwarta faza badania, wszyscy pacjenci otrzymywali ADA 40. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TAK <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci z grupy PBO, którzy nie uzyskali co najmniej 20% odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS20 w tygodniach 12, 16 lub 20 mogli skorzystać z opcji <i>early escape</i> i otrzymać ADA 40 w ramach otwartej fazy badania.
	<i>RAPID-axSpA (Landewé 2014)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Certolizumab (CERT 200) SC na początku dawka nasycająca 400 mg podana w tyg. 0, 2, 4, a następnie w dawce 200 mg co 2 tygodnie 	TAK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo (PBO) podawane tak jak CERT 200 i CERT 400 	–	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 204 tygodni <ul style="list-style-type: none"> ○ Tygodnie 0-24 – zaślepienia faza badania z kontrolą PBO ○ Tygodnie 24-48 – faza badania z zaślepieniem dawki (ang. <i>dose-blind</i>) ○ Tygodnie 48-204 – otwarta faza badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TAK <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci z grupy PBO, którzy nie uzyskali co najmniej 20% odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS20 w tygodniach 14 i 16, korzystali z obowiązkowej opcji <i>early escape</i> w 16 tyg.
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Certolizumab (CERT 400) SC na początku dawka nasycająca 400 mg podana w tyg. 0, 	TAK				

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia	Early escape
		2, 4, a następnie w dawce 400 mg co 4 tygodnie					badania, zostali poddani ponownej randomizacji i otrzymali CERT 200 lub CERT 400 przy zastosowaniu schematu zaślepienia dawki (ang. <i>dose-blinding</i>). Pacjenci pierwotnie otrzymujący CERT 200 i CERT 400 pozostali przy dotychczasowym dawkowaniu.
	COAST-V (van der Heijde 2018)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adalimumab (ADA 40) SC w dawce 40 mg co 2 tygodnie ▪ Iksekizumab (IXE 80 Q2W) SC podawany w dawce nasycającej 160 mg lub 80 mg w tyg. 0 (losowo), a następnie w dawce 80 mg co 2 tygodnie ○ Celem zapewnienia zaślepienia w tyg. 0-16 wszyscy pacjenci otrzymali początkowo trzy iniekcje (dawka nasycająca) zawierające przydzieloną interwencję oraz placebo, a w kolejnych tygodniach po 2 iniekcje co 2 tyg. zgodnie ze schematem leczenia; podobnie w tyg. 16-52 pacjenci otrzymywali iniekcje co 2 tyg. 	TAK		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo (PBO) podawane co 2 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 lata ○ Tygodnie 0-16 – zaślepiena faza badania; pacjenci poddani terapii w trzech ramionach, tj. ADA 40, IXE 80 Q2W i IXE 80 Q4W oraz ramię PBO ○ Tygodnie 16-52 – zaślepiena, wydłużona faza badania (ang. <i>extended treatment period</i>); pacjenci otrzymujący ADA 40 lub PBO zostali losowo przydzieleni do IXE 80 Q2W lub IXE 80 Q4W; pacjenci pierwotnie poddani leczeniu IXE 	
Inhibitory IL-17			NIE				NIE

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia	Early escape
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Iksekizumab (IXE 80 Q4W) SC podawany w dawce nasycającej 160 mg lub 80 mg w tyg. 0 (losowo), a następnie w dawce 80 mg co 4 tygodnie ○ Celem zapewnienia zaślepienia w tyg. 0-16 wszyscy pacjenci otrzymali początkowo trzy iniekcje (dawka nasycająca) zawierające przydzieloną interwencję oraz placebo, a w kolejnych tygodniach po 2 iniekcje co 2 tyg. zgodnie ze schematem leczenia; podobnie w tyg. 16-52 pacjenci otrzymywali iniekcje co 2 tyg. 	<p>CZĘŚCIOWO TAK</p> <p>dawka nasycająca powinna wynosić 160 mg</p>			<p>80 Q2W lub IXE 80 Q4W kontynuowali dany schemat terapii</p> <p>○ 2 lata – opcjonalne badanie rozszerzone (ang. <i>extension study</i>)</p>	
	COAST-W (Deodhar 2019)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Iksekizumab (IXE 80 Q2W) SC podawany w dawce nasycającej 160 mg lub 80 mg w tyg. 0 (losowo), a następnie w dawce 80 mg co 2 tygodnie ○ Celem zapewnienia zaślepienia w tyg. 0-16 wszyscy pacjenci otrzymali początkowo 2 iniekcje (dawka nasycająca) zawierające przydzieloną interwencję i placebo, a w kolejnych tygodniach 1 iniekcję co 2 tyg. zgodnie ze schematem leczenia; podobnie w tyg. 16-52 pacjenci otrzymywali iniekcję co 2 tyg. 	<p>NIE</p> <p>dawkowanie nieuwzględnione w niniejszym raporcie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo (PBO) podawane co 2 tyg. 	<p>–</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 lata ○ Tygodnie 0-16 – zaślepienia faza badania ○ Tygodnie 16-52 – zaślepienia, wydłużona faza badania (ang. <i>extended treatment period</i>); pacjenci otrzymujący PBO zostali losowo przydzieleni do IXE 80 Q2W lub IXE 80 Q4W; pacjenci pierwotnie poddani leczeniu IXE 80 Q2W lub IXE 	NIE

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia	Early escape
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Iksekizumab IXE 80 Q4W SC podawany w dawce nasycającej 160 mg lub 80 mg w tyg. 0 (losowo), a następnie w dawce 80 mg raz w miesiącu ○ Celem zapewnienia zaślepienia w tyg. 0-16 wszyscy pacjenci otrzymali początkowo 2 iniekcje (dawka nasycająca) zawierające przydzieloną interwencję i placebo, a w kolejnych tygodniach 1 iniekcję co 2 tyg. zgodnie ze schematem leczenia; podobnie w tyg. 16-52 pacjenci otrzymywali iniekcję co 2 tyg. 	<p>CZĘŚCIOWO TAK</p> <p>dawka nasycająca powinna wynosić 160 mg</p>			<p>80 Q4W kontynuowali dany schemat terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 lata – opcjonalne badanie rozszerzone (ang. <i>extension study</i>)² 	
	<i>MEASURE 2 (Baeten 2015, Sieper 2017)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sekukinumab (SEC 75) SC podawany na początku w dawce nasycającej 75 mg w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie w dawce 75 mg co 4 tyg. 	<p>NIE</p> <p>dawkowanie nieuwzględnione w niniejszym raporcie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo (PBO) podawane tak samo jak SEC 75 i SEC 150 	–	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 256 tygodni ○ Od 16 tyg. pacjenci z grupy PBO zostali poddani ponownej randomizacji i otrzymali SEC 75 lub SEC 150 	NIE
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sekukinumab (SEC 150) SC podawany na początku w dawce nasycającej 150 mg w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie w dawce 150 mg co 4 tyg. 	<p>TAK</p>				
	<i>MEASURE 4 (Kivitz 2018)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sekukinumab (SEC 150) SC bez dawki nasycającej, w dawce 150 mg raz w miesiącu rozpoczynając od 4 tyg. badania 	<p>NIE</p> <p>dawkowanie nieuwzględnione w niniejszym raporcie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PBO podawane tak jak SEC 150 z dawką nasycającą 	–	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 104 tygodnie ○ Od 16 tyg. pacjenci z grupy PBO otrzymywali SEC 150 – otwarta faza badania, przy czym pacjenci i badacze 	NIE

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasa leków	Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia	Early escape
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sekukinumab (SEC 150) SC podawany na początku w dawce nasycającej 150 mg w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie w dawce 150 mg co 4 tyg. 	TAK			pozostali zaślepieni na pierwotną randomizację (ang. <i>original group assignment</i>).	
	MEASURE 5 (Huang 2020)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sekukinumab (SEC 150) SC w podawany w dawce nasycającej 150 mg w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg. 	TAK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo (PBO) podawane tak jak SEC 150 	–	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 48 tygodni ○ Od 16 tyg. – otwarta faza badania – wszyscy pacjenci otrzymali SEC 150. 	NIE

1 W próbie ASCEND interwencję ETA 50 QW porównywano z kontrolą w postaci sulfasalazyny, jednakże zgodnie z założeniami przyjętymi w niniejszym raporcie ramię to traktowane jest jako placebo;

2 Badanie COAST-Y, 2-letnie opcjonalne badanie rozszerzone (ang. *extension trial*).

W większości włączonych badań, z wyjątkiem 7 (*Deodhar 2021, ASCEND, Gorman 2002, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 5*), nie podano informacji o dopuszczalności modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia. W publikacji *Deodhar 2021* w tabeli z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa zawarto informację o redukcji dawki lub czasowym przerwaniu terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Z kolei w próbie *ASCEND* u pacjentów z ramienia SSZ, którzy nie tolerowali 2-3 g sulfasalazyny w ciągu doby dozwolono zmniejszenie dawki o 0,5 g tygodniowo do ostatecznej wartości 1,5 g/dobę. Osoby nietolerujące co najmniej takiej dawki SSZ były wykluczane z dalszego udziału w badaniu. W publikacji *Gorman 2002* podano, że w związku z wystąpieniem AE u jednego pacjenta wstrzymano podawanie leku, a następnie po ustąpieniu dolegliwości kontynuowano je dalej. O ile w próbach *COAST-V* i *COAST-W* nie dozwolono modyfikacji dawki leczenia, to protokół przewidywał możliwość jego tymczasowego przerwania w niektórych przypadkach współistnienia zakażenia i neutropenii do momentu ustąpienia tego stanu. Natomiast w badaniach *MEASURE 2* i *MEASURE 5* dopuszczalne było zawieszenie terapii w sytuacji zagrożenia, w opinii badacza, bezpieczeństwa pacjenta, a leczenie należało wznowić po jego ustąpieniu.

Ogółem, w opisywanych badaniach dozwolono stosowanie dodatkowego leczenia w stabilnych dawkach, które obejmowało LMPCh (MTX, SSZ, LEF, HCQ), GKS, NLPZ i leki przeciwbólowe. Z kolei w próbach *Giardina 2010* nie podano informacji na ten temat.

We wszystkich badaniach, z wyjątkiem *Giardina 2010*, gdzie w publikacji nie zawarto informacji na temat leczenia dodatkowego, chorzy mogli przyjmować niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Leczenie glikokortykosteroidami (GKS), w maksymalnej dobowej dawce określonej najczęściej jako równoważna 10 mg prednizonu, było dozwolone w badaniach: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ATLAS, Bao 2014, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4* i *MEASURE 5*. Stosowanie GKS było zakazane w próbach *ASSERT, Barkham 2010, Braun 2002* i *RAPID-axSpA*.

Przyjmowanie LMPCh dopuszczono w większości badań. Najczęściej były to metotreksat (MTX) i sulfasalazyna (SSZ) (*Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4* i *MEASURE 5*). Dodatkowo w próbach *SELECT-AXIS 1, ATLAS, Bao 2014, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Lambert 2007, COAST-V* oraz *COAST-W* zezwolono także na stosowanie hydroksychlorochiny (HCQ), a leflunomidu (LFU) jedynie w badaniu *SELECT-AXIS*.

Szczegółowy opis dozwolonych modyfikacji dawek ocenianych leków, stosowania dodatkowego leczenia oraz warunków przerwania lub zakończenia terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Tabela 60. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis modyfikacji leczenia, leczenia dodatkowego oraz warunków przerwania i/lub zakończenia leczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania: *Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.*

Klasa leków	Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Przerwanie i/lub zakończenie leczenia
Inhibitory JAK	<i>Deodhar 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dozwolono zmniejszenie dawki lub czasowe przerwanie leczenia¹. ▪ Tygodnie 16-48 – otwarta faza badania; wszyscy pacjenci otrzymywali TOF 5. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dozwolono kontynuowanie wcześniejszego leczenia w stabilnych dawkach: ksLMPCh (MTX ≤ 25 mg/tydzień, SSZ ≤ 3 g/dzień), NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2 i/lub doustnych GKS (w maksymalnej dawce dobowej równoważnej 10 mg prednizonu). ▪ Dozwolono stosowanie stabilnych dawek NLPZ lub leków znieczulających podanych miejscowo na stawy obwodowe. ▪ Dozwolono stosowanie stabilnych dawek siarczanu glukozaminy i siarczanu chondroityny. ▪ Dozwolono podawanie paracetamolu w dobowej dawce ≤ 2,6 g oraz opioidów w dawce dobowej nie większej niż odpowiednik 30 mg morfiny podanej doustnie. ▪ Terapia ratunkowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dozwolone leki w ramach terapii ratunkowej: paracetamol, opioidy (hydrokodon, oksykodon, tramadol) ○ Dozwolono włączenie lub zwiększenie dawki paracetamolu i opioidów przez ≤ 10 kolejnych dni, przy czym maksymalna dobową dawką paracetamolu wynosiła 2,6 g, a opioidów była równa odpowiednikowi 30 mg morfiny podanej doustnie. ○ Terapia ratunkowa nie mogła być podawana w ciągu 24 godz. przed wizytą kontrolną. ▪ Leczenie zabronione: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jakiegokolwiek LMPCh (ksLMPCh, bLMPCh), z wyjątkiem MTX lub SSZ ○ Jakiegokolwiek inne leczenie ZZSK, zapalenia stawów lub 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wycofanie zgody na udział w badaniu ○ Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zakażenia ○ Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych ○ Potwierdzony, dodatni wynik testu ciążowego z moczu u kobiet w wieku rozrodczym ○ Jakiegokolwiek oportunistyczne zakażenia uznane za istotne przez badacza lub sponsora ○ Konieczności leczenia ratunkowego przez ≥ 10 kolejnych dni ○ Przerwanie (ang. <i>interrupting</i>) leczenia przez ponad ≥ 5 kolejnych dni w okresie podwójnie zaślepionej fazy badania lub ≥ 28 dni w otwartej fazie badania lub ≤ 80% zgodności ze schematem dawkowania ○ Inne ciężkie (ang. <i>serious</i>) lub poważne (ang. <i>severe</i>) AEs w ocenie badacza lub sponsora ○ Potwierdzona żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Klasa leków	Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Przerwanie i/lub zakończenie leczenia
			<ul style="list-style-type: none"> bólu pleców niż dozwolone w protokole o Jakikolwiek inny lek będący w fazie badań o GKS podane we wstrzyknięciach (dożylnych, domięśniowych, dostawowych lub nadtwardówkowych) podczas zaślepionej fazy badania (zarówno jako stabilne leczenie dodatkowe lub terapia ratunkowa) o Dozwolono podawanie preparatów ziołowych, jeżeli nie hamują ani nie indukują CYP3A. Stosowanie innych środków ziołowych musiało zostać zakończone na ≥ 4 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. o Szczepionki zawierające żywe składniki w trakcie badania i przez 6 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanego leku o Otrzymywanie aktualnie lub w przeszłości talidomidu 	
	<i>van der Heijde 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji na temat dopuszczalności modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dozwolono kontynuowanie stosowania MTX, SSZ i stabilnych dawek doustnych GKS (w dobowej dawce równoważnej < 10 mg prednizonu). ▪ Nie dozwolono stosowania LMPCh innych niż MTX i SSZ, talidomidu oraz szczepionek zawierających żywe składniki. ▪ Nie podano informacji na temat terapii ratunkowej. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> o AEs o Cięża
	<i>SELECT-AXIS 1 (van der Heijde 2019)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji na temat dopuszczalności modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dozwolono kontynuowanie terapii następującymi lekami: ksLMPCh (tj. MTX [≤ 25 mg/tydz.], LEF [≤ 20 mg/dobę], SSZ [≤ 3 g/dobę], HCQ [≤ 400 mg/dobę]) stosowanych wyjściowo w stabilnych dawkach ≥ 28 dni lub doustnymi GKS (w maksymalnej dobowej dawce równoważnej 10 mg prednizonu), NLPZ i lekami przeciwbólowymi (tj. tramadol, paracetamol w skojarzeniu z kodeiną lub hydrokodonem i nieopiodowe leki przeciwbólowe) stosowanymi wyjściowo w stabilnych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> o Wycofania zgody na udział w badaniu o AEs o Utraty z obserwacji o Braku skuteczności terapii zdefiniowanej jako nieuzyskanie odpowiedzi na leczenie określonej jako ASAS20 na 2 kolejnych wizytach od 24 tyg. o Nieprzestrzegania protokołu badania o Cięży

Klasa leków	Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Przerwanie i/lub zakończenie leczenia
			<p>dawkach ≥ 14 dni. Należało utrzymać stabilne dawkowanie, a zmniejszenie dawki było dopuszczalne jedynie z powodów bezpieczeństwa.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dopuszczono włączenie lub modyfikację dawki NLPZ, paracetamolu, słabych opioidów (tramadolu, kodeiny lub hydrokodonu w skojarzeniu z paracetamolem) od 16 tyg. oraz modyfikację dawki MTX lub SSZ od 20 tyg. u chorych, którzy nie osiągnęli wystarczającej odpowiedzi na leczenie określonej jako ASAS20. ▪ Nie dozwolono stosowania GKS w postaci wstrzyknięć w okolicę okołokręgową (ang. <i>spinal/paraspinal</i>), w staw krzyżowo-biodrowy oraz ich podaży pozajelitowej, jakiegokolwiek terapii lekami biologicznymi mającymi potencjalny wpływ na przebieg ZZSK, silnych opioidów, marihuany wziewnie, leków będących w fazie badań, szczepionek zawierających żywe składniki oraz doustnych preparatów tradycyjnej medycyny chińskiej. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ciężkiego zakażenia, które nie może być opanowane w ciągu 2 tygodni leczenia lub stwarza zagrożenie bezpieczeństwa uczestnika badania ○ Istotnych klinicznie zaburzeń w badaniach laboratoryjnych ○ Stosowania niedozwolonych leków lub modyfikacji leczenia niezgodnie z protokołem badania ○ Rozpoznania nowotworu złośliwego, z wyjątkiem miejscowych nowotworów skóry niebędących czerniakiem lub raka szyjki macicy <i>in situ</i> ○ Rozpoznania perforacji przewodu pokarmowego, zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej lub nie-sercowej, nie-neurologicznej zakrzepicy tętniczej (ang. <i>non-cardiac, non-neurologic arterial thrombosis</i>)
Inhibitory TNF	<p>ASCEND (Braun 2011)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dawka SSZ (traktowanej zgodnie z założeniami niniejszego raportu jako placebo) u pacjentów nietolerujących dawek 2-3 g/dobę mogła zostać zmniejszona o 0,5 g każdego tygodnia do wartości 1,5 g/dobę. ▪ Nie podano informacji na temat dopuszczalności tymczasowego przerwania leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dozwolono stosowanie NLPZ i GKS² ▪ Nie podano informacji na temat terapii ratunkowej ani leczenia niedozwolonego. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Z dalszego udziału w badaniu wykluczano pacjentów z grupy SSZ (traktowanej zgodnie z założeniami niniejszego raportu jako placebo), którzy nie tolerowali dawki SSZ co najmniej 1,5 g/dobę. ○ AEs ○ Utraty z obserwacji ○ Nieprzestrzegania protokołu badania ○ Wycofania zgody na udział w badaniu ○ Braku skuteczności leczenia
	<p>ASSERT (van der Heijde 2005)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji na temat dopuszczalności modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dozwolono stosowanie stabilnych dawek NLPZ, paracetamolu lub tramadolu. ▪ Nie dozwolono stosowania następujących leków: SSZ lub MTX w ciągu 2 tyg. przed skринiowaniem, systemowych GKS w 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wycofania zgody na udział w badaniu ○ AEs

Klasa leków	Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Przerwanie i/lub zakończenie leczenia
			<p>ciągu 1 mies. przed skrinin- giem, terapii anti-TNF innej niż infliksymab w ciągu 3 mies. przed skrinin- giem, LMPCh innych niż SSZ i MTX w ciągu 6 mies. przed skrinin- giem oraz leków cytotoksycz- nych w ciągu 12 mies. przed skrinin- giem.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji na te- mat leczenia ratunkowego. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Rozpoczęcia terapii niedo- zwolonymi lekami ○ Braku skuteczności leczenia ○ Nieprzestrzegania protokołu badania
	<i>ATLAS (van der He- ijde 2006)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji na te- mat dopuszczalności modyfi- kacji dawki lub tymczaso- wego przerwania leczenia. ▪ Pacjenci z grupy PBO, którzy nie uzyskali 20% odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryte- riami ASAS20 w tygodniach 12, 16 lub 20 mogli skorzy- stać z opcji <i>early escape</i> i otrzymać ADA 40. ▪ Po 24 tyg. badania wszyscy pacjenci mogli otrzymać ADA 40 w ramach otwartej fazy trwającej 80 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dozwolono kontynuowanie terapii następującymi lekami stosowanych w stabilnych dawkach przez ≥ 4 tygodnie przed wyjściową wizytą: SSZ (≤ 3 g/dobę), MTX (≤ 25 mg/tydz.), HCQ (≤ 400 mg/dobę), GKS (w maksymal- nej dawce dobowej równo- ważnej ≤ 10 mg prednizonu) i NLPZ. ▪ Nie podano informacji na te- mat niedozwolonego leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wycofania zgody na udział w badaniu ○ AEs ○ Utraty z obserwacji
	<i>Bao 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji na te- mat dopuszczalności modyfi- kacji dawki lub tymczaso- wego przerwania leczenia. ▪ W 16 tyg. pacjenci z nieade- kwatną odpowiedzią na le- czenie zdefiniowaną jako $< 20\%$ poprawa w porówna- niu do wartości wyjściowej całkowitego bólu pleców i porannej sztywności rozpo- częli podwójnie zaślepioną fazę badania <i>early escape</i> - pacjenci z grupy PBO zaczęli otrzymywać GOL 50, a pa- cjenci z grupy GOL 50 konty- nuowali leczenie w dotych- czasowych dawkach. ▪ Tygodnie 24-48 – otwarta faza badania – wszyscy pa- cjenci otrzymywali GOL 50. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dopuszczono dodatkowe sto- sowanie MTX, SSZ, HCQ, GKS i NLPZ w stabilnych dawkach. ▪ Nie podano informacji na te- mat niedozwolonego leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wycofania zgody na udział w badaniu ○ AEs ○ Utraty z obserwacji ○ Nieprzestrzegania protokołu badania
	<i>Barkham 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji na te- mat dopuszczalności modyfi- kacji dawki lub tymczaso- wego przerwania leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dopuszczono dodatkowe sto- sowanie MTX, SSZ i NLPZ w stabilnych dawkach. ▪ Nie dopuszczono stosowania innych LMPCh ani GKS. ▪ Nie podano informacji na te- mat terapii ratunkowej. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji na te- mat warunków przerwania i/lub zakończenia leczenia.

Klasa leków	Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Przerwanie i/lub zakończenie leczenia
	<i>Braun 2002</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano informacji na temat dopuszczalności modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Dopuszczono dodatkowe stosowanie NLPZ w stabilnej wyjściowej dawce; możliwa była redukcja dawki. Leczenie LMPCh oraz doustnymi GKS należało przerwać co najmniej 4 tyg. przed wizytą skriningową. Nie podano informacji na temat terapii ratunkowej. 	<ul style="list-style-type: none"> Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> AEs Brak przestrzegania protokołu badania
	<i>Calin 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano informacji na temat dopuszczalności modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Dopuszczono dodatkowe stosowanie LMPCh (HCQ, MTX, SSZ), NLPZ doustnie i GKS. Nie podano informacji na temat terapii ratunkowej ani niedozwolonego leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano informacji na temat warunków przerwania i/lub zakończenia leczenia.
	<i>Enbrel AS (Davis 2003)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano informacji na temat dopuszczalności modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Dopuszczono dodatkowe podawanie HCQ, SSZ, MTX, NLPZ i GKS (w maksymalnej dobowej dawce równoważnej 10 mg prednizonu) stosowanych w stabilnych dawkach; dozwolona była także podaż leków przeciwbólowych, w tym paracetamolu, kodeiny, hydrokodonu, oksykodonu i tramadolu. 	<ul style="list-style-type: none"> Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> Nieprzestrzegania protokołu AEs Braku skuteczności Wycofania zgody na udział w badaniu Decyzji lekarza Utraty z obserwacji
	<i>van der Heijde 2006a</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano informacji na temat dopuszczalności modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Dopuszczono dodatkowe podawanie doustnych NLPZ i GKS (≤ 10 mg/dobę) oraz LMPCh (HCQ, SSZ, MTX) stosowanych w stabilnych dawkach, odpowiednio przez ≥ 2 tyg. oraz ≥ 4 tyg. przed randomizacją. Nie podano informacji na temat terapii ratunkowej ani niedozwolonego leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> AEs Naruszenia protokołu Wycofania zgody na udział w badaniu Braku skuteczności leczenia
	<i>Giardina 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano informacji na temat dopuszczalności modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano informacji na temat dopuszczalnego i niedopuszczalnego leczenia dodatkowego ani terapii ratunkowej. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano informacji na temat warunków przerwania i/lub zakończenia leczenia.
	<i>GO-RAISE (Inman 2008)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano informacji na temat dopuszczalności modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia. W 16 tyg. pacjenci z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako $< 20\%$ poprawa w porównaniu do wartości wyjściowej całkowitego bólu pleców i 	<ul style="list-style-type: none"> Dopuszczono dodatkowe podawanie MTX, SSZ, HCQ, GKS i NLPZ stosowanych w stabilnych dawkach. Nie dozwolono stosowania systemowych leków immunosupresyjnych, LMPCh innych niż MTX, SSZ i HCQ, LEF w ciągu 4 tyg. przed pierwszym podaniem leku, alefaceptu lub 	<ul style="list-style-type: none"> Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> Braku skuteczności leczenia AEs

Klasa leków	Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Przerwanie i/lub zakończenie leczenia
		porannej szywności rozpoczęli podwójnie zaślepioną fazę badania <i>early escape</i> – pacjenci z grupy PBO otrzymali GOL 50, u pacjentów z grupy GOL 50 zwiększono dawkę do GOL 100, a pacjenci z grupy GOL 100 kontynuowali leczenie w dotychczasowych dawkach.	efalizumabu w ciągu 3 mies. przed pierwszym podaniem leczenia oraz jakiegokolwiek wcześniejszego stosowania terapii anty-TNF, rytuksymabu, natalizumabu i leków cytotoksycznych.	
	<i>Gorman 2002</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji na temat dopuszczalności modyfikacji dawki. ▪ Podano informację o wstrzymaniu leczenia u jednego pacjenta z powodu AE – po ustąpieniu dolegliwości terapię kontynuowano. ▪ Tygodnie 16-40 – przedłużona, otwarta faza badania – wszyscy pacjenci mieli możliwość otrzymywania ETA 25 Q2W. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dopuszczono dodatkowe podawanie następujących leków stosowanych w stabilnych dawkach przez ≥ 4 tyg. przed randomizacją: NLPZ, doustnych GKS (≤ 10 mg/dobę), MTX (≤ 20 mg/tydz.), SSZ (≤ 3 g/dobę), iniekcji preparatów złota (≤ 50 mg/mies.). ▪ Nie podano informacji na temat terapii ratunkowej ani niedozwolonego leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji na temat warunków przerwania i/lub zakończenia leczenia.
	<i>Hu 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji na temat dopuszczalności modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia. ▪ Tygodnie 12-24 – otwarta faza badania, wszyscy pacjenci otrzymywali ADA 40. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dopuszczono dodatkowe podawanie następujących leków stosowanych w stabilnych dawkach przez 4 tyg. przed randomizacją: SSZ (≤ 3 g/dobę), MTX (≤ 25 mg/tydz.), GKS (w maksymalnej dobowej dawce równoważnej 10 mg prednizonu) i NLPZ. ▪ Nie podano informacji na temat terapii ratunkowej ani niedozwolonego leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji na temat warunków przerwania i/lub zakończenia leczenia.
	<i>Huang 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji na temat dopuszczalności modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia. ▪ Tygodnie 12-24 – otwarta faza badania, wszyscy pacjenci otrzymywali ADA 40. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dopuszczono dodatkowe stosowanie MTX (≤ 25 mg/tydz.), SSZ (≤ 3 g/dobę), prednizonu (≤ 10 mg/dobę), NLPZ i leków przeciwbólowych, jednakże modyfikacja dawki, wprowadzenie lub przerwanie leczenia było możliwe wyłącznie w otwartej fazie badania. ▪ Nie dopuszczono stosowania innych leków na ZZSK niż wymienione powyżej. ▪ Nie podano informacji na temat terapii ratunkowej. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ AEs
	<i>Lambert 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji na temat dopuszczalności modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dopuszczono dodatkowe podawanie SSZ (≤ 3 g/dobę), MTX (≤ 25 mg/tydz.), HCQ (≤ 400 mg/dobę), GKS (w maksymalnej dobowej dawce 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Braku skuteczności leczenia

Klasa leków	Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Przerwanie i/lub zakończenie leczenia
		<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z grupy PBO, którzy nie uzyskali co najmniej 20% odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS20 w tygodniach 12, 16 lub 20 mogli skorzystać z opcji <i>early escape</i> i otrzymać ADA 40 w ramach otwartej fazy badania. Po 24 tyg. badania u wszystkich pacjentów zaplanowano podawanie ADA 40 przez 5 lat w ramach otwartej fazy badania. 	<p>równoważnej 10 mg prednizonu) i NLPZ wyjściowo stosowanych w stabilnych dawkach przez 4 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie podano informacji na temat niedozwolonego leczenia. 	
	RAPID-axSpA (Landewé 2014)	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano informacji na temat dopuszczalności modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia. Pacjenci z grupy PBO, którzy nie uzyskali co najmniej 20% odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS20 w tygodniach 14 i 16, korzystali z obowiązkowej opcji <i>early escape</i> w 16 tyg. badania, zostali poddani ponownej randomizacji i otrzymali CERT 200 lub CERT 400 przy zastosowaniu schematu zaślepienia dawki (ang. <i>dose-blinding</i>). Pacjenci pierwotnie otrzymujący CERT 200 i CERT 400 pozostali przy dotychczasowym dawkowaniu. Tygodnie 24-48 – faza badania z zaślepieniem dawki (ang. <i>dose-blind</i>) Tygodnie 48-204 – otwarta faza badania 	<ul style="list-style-type: none"> Dopuszczono dodatkowe stosowanie NLPZ, SSZ i MTX. Nie podano informacji na temat niedozwolonego leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> AEs Braku skuteczności leczenia Utraty z obserwacji Naruszenia protokołu badania Wycofania zgody na udział w badaniu
	COAST-V (van der Heijde 2018)	<ul style="list-style-type: none"> Nie dozwolono modyfikacji dawki leczenia. Nie dozwolono tymczasowego przerwania leczenia, z wyjątkiem niektórych przypadków współistnienia zakażenia i neutropenii, w których możliwe było wstrzymanie podawania leków do momentu ustąpienia wspomnianego stanu. Tygodnie 16-52 – zaślepienie, wydłużona faza badania (ang. <i>extended treatment period</i>) – pacjenci otrzymujący ADA 40 lub PBO zostali 	<ul style="list-style-type: none"> W ciągu pierwszych 16 tyg. trwania badania dozwolono przyjmowanie następujących dodatkowych leków stosowanych w stabilnych dawkach przez odpowiednio zdefiniowany czas przed włączeniem do badania: NLPZ, krótko działających leków przeciwbólowych bez działania przeciwzapalnego (np. paracetamolu), opioidów (w dobowej dawce równoważnej co najwyżej 30 mg morfiny), MTX (≤ 25 mg/tydzień), SSZ (≤ 3 g/dobę), HCQ (≤ 400 mg/dobę) i GKS (w dobowej dawce 	<ul style="list-style-type: none"> Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> Wycofania zgody na udział w badaniu Utraty z obserwacji Decyzji badacza Istotnych nieprawidłowości badań laboratoryjnych AEs Ciąży Rozpoznania nowotworu złośliwego Wystąpienia myśli lub tendencji samobójczych

Klasa leków	Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Przerwanie i/lub zakończenie leczenia
		losowo przydzieleni do IXE 80 Q2W lub IXE 80 Q4W; pacjenci pierwotnie poddani leczeniu IXE 80 Q2W lub IXE 80 Q4W kontynuowali dany schemat terapii.	<p>równoważnej co najwyżej 10 mg prednizonu).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Po 16 tyg. trwania badania dozwolono modyfikację dawki lub włączenie leczenia następującymi lekami: NLPZ, krótko działających leków przeciwbólowych bez działania przeciwzapalnego (np. paracetamolu), opioidów (w dobowej dawce równoważnej co najwyżej 30 mg morfiny), MTX (≤ 25 mg/tydzień), SSZ (≤ 3 g/dobę), HCQ (≤ 400 mg/dobę), GKS (w dobowej dawce równoważnej co najwyżej 10 mg prednizonu), w tym GKS podawanych dostawowo. ▪ Nie dozwolono stosowania szczepionek zawierających żywe składniki. ▪ Nie podano informacji na temat terapii ratunkowej. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Stwierdzenia dodatniego wyniku oznaczenia DNA HBV
COAST-W (Deodhar 2019)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie dozwolono modyfikacji dawki leczenia. ▪ Nie dozwolono tymczasowego przerwania leczenia, z wyjątkiem niektórych przypadków współistnienia zakażenia i neutropenii, w których możliwe było wstrzymanie podawania leków do momentu ustąpienia wspomnianego stanu. ▪ Tygodnie 16-52 – zaślepiena, wydłużona faza badania (ang. <i>extended treatment period</i>); pacjenci otrzymujący PBO zostali losowo przydzieleni do IXE 80 Q2W lub IXE 80 Q4W; pacjenci pierwotnie poddani leczeniu IXE 80 Q2W lub IXE 80 Q4W kontynuowali dany schemat terapii. 	<p>W ciągu pierwszych 16 tyg. trwania badania dozwolono przyjmowanie następujących dodatkowych leków stosowanych w stabilnych dawkach przez odpowiednio zdefiniowany czas przed włączeniem do badania: NLPZ, krótko działających leków przeciwbólowych bez działania przeciwzapalnego (np. paracetamolu), opioidów (w dobowej dawce równoważnej co najwyżej 30 mg morfiny), MTX (≤ 25 mg/tydzień), SSZ (≤ 3 g/dobę), HCQ (≤ 400 mg/dobę) i GKS (w dobowej dawce równoważnej co najwyżej 10 mg prednizonu).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Po 16 tyg. trwania badania dozwolono modyfikację dawki lub włączenie leczenia następującymi lekami: NLPZ, krótko działających leków przeciwbólowych bez działania przeciwzapalnego (np. paracetamolu), opioidów (w dobowej dawce równoważnej co najwyżej 30 mg morfiny), MTX (≤ 25 mg/tydzień), SSZ (≤ 3 g/dobę), HCQ (≤ 400 mg/dobę), GKS (w dobowej dawce równoważnej co najwyżej 10 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wycofania zgody na udział w badaniu ○ Utraty z obserwacji ○ Decyzji badacza ○ Istotnych nieprawidłowości badań laboratoryjnych ○ AEs ○ Ciąży ○ Rozpoznania nowotworu złośliwego ○ Wystąpienia myśli lub tendencji samobójczych ○ Stwierdzenia dodatniego wyniku oznaczenia DNA HBV 	

Klasa leków	Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Przerwanie i/lub zakończenie leczenia
			<p>prednizonu), w tym GKS podawanych dostawowo.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie dozwolono stosowania szczepionek zawierających żywe składniki. ▪ Nie podano informacji na temat terapii ratunkowej. 	
	<p><i>MEASURE 2 (Baeten 2015, Sieper 2017)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie dozwolono modyfikacji dawki leczenia. ▪ Nie dozwolono tymczasowego przerwania leczenia, z wyjątkiem sytuacji istotnego zagrożenia, w opinii badacza, bezpieczeństwa uczestnika badania; leczenie należało wznowić po ustąpieniu zagrożenia. ▪ Od 16 tyg. badania pacjentów z grupy PBO poddano ponownej randomizacji i rozpoczęto stosowanie SEC 75 lub SEC 150. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dozwolono przyjmowanie następujących dodatkowych leków stosowanych w stabilnych dawkach przez odpowiednio zdefiniowany czas przed włączeniem do badania: MTX (7,5-25 mg/tydzień), SSZ (≤ 3 g/dobę), GKS (w dobowej dawce równej co najwyżej 10 mg prednizonu), NLPZ i paracetamol; modyfikacja dawkowania wymienionych leków była możliwa po odpowiednio zdefiniowanym czasie trwania badania. ▪ Dozwolono zastosowanie leczenia ratunkowego po 20 tyg. trwania badania. ▪ Wymagano zachowania odpowiedniego zdefiniowanego okresu wyflukania (ang. <i>washout period</i>) przed procedurą randomizacji w przypadku stosowania następującego leczenia: biologicznych leków immunomodulujących (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab), niestabilnych dawek SSZ i MTX, innych LMPCh, LEF, niestabilnych dawek NLPZ, GKS w dobowej dawce równoważnej większej niż 10 mg prednizonu, dostawowych GKS, innych leków będących w fazie badań, szczepionek zawierających żywe składniki i leków przeciwbólowych innych niż paracetamol lub słabe opioidy. ▪ Stosowanie biologicznych leków immunomodulujących nie było dozwolone w żadnym momencie trwania badania, natomiast dozwolona była modyfikacja dawki MTX, SSZ i systemowych GKS lub włączenie LEF i innych LMPCh (po 52 tyg.) lub modyfikacja dawki 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wycofania zgody na udział w badaniu ○ AEs ○ Istotnych nieprawidłowości badań laboratoryjnych ○ Cięży ○ Zastosowania biologicznych leków immunomodulujących ○ Nieprzestrzegania protokołu badania prowadzącego do zagrożenia bezpieczeństwa uczestnika

Klasa leków	Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Przerwanie i/lub zakończenie leczenia
			NLPZ lub dostawowe podanie GKS (po 20 tyg.).	
	<i>MEASURE 4 (Kivitz 2018)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji na temat dopuszczalności modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia. ▪ Od 16 tyg. pacjenci z grupy PBO otrzymywali SEC 150 – otwarta faza badania, przy czym pacjenci i badacze pozostali zaślepieni na pierwotną randomizację (ang. <i>original group assignment</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dozwolono przyjmowanie następujących dodatkowych leków stosowanych w stabilnych dawkach: MTX (7,5-25 mg/tydzień), SSZ (≤ 3 g/dobę), GKS (w dobowej dawce równej co najwyżej 10 mg prednizonu) i NLPZ; modyfikacja dawkowania NLPZ była możliwa po 20 tyg. (nie podano informacji na temat pozostałych leków). ▪ Nie podano informacji na temat leczenia ratunkowego ani niedozwolonego leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ AEs ○ Braku skuteczności leczenia ○ Decyzji badacza ○ Wycofania zgody na udział w badaniu
	<i>MEASURE 5 (Huang 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie dozwolono modyfikacji dawki leczenia. ▪ Nie dozwolono tymczasowego przerwania leczenia, z wyjątkiem sytuacji istotnego zagrożenia, w opinii badacza, bezpieczeństwa uczestnika badania; leczenie należało wznowić po ustąpieniu zagrożenia. ▪ Od 16 tyg. badania – otwarta faza – pacjenci z grupy PBO otrzymywali SEC 150. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dozwolono przyjmowanie następujących dodatkowych leków stosowanych w stabilnych dawkach przez odpowiednio zdefiniowany czas przed włączeniem do badania: MTX (≤ 25 mg/tydzień), SSZ (≤ 3 g/dobę), systemowych GKS (w dobowej dawce równej co najwyżej 10 mg prednizonu), NLPZ, słabych opioidów i paracetamolu; modyfikacja dawkowania wymienionych leków była możliwa po odpowiednio zdefiniowanym czasie trwania badania. ▪ Dozwolono zastosowanie leczenia ratunkowego po 20 tyg. trwania badania. ▪ Wymagano zachowania odpowiedniego zdefiniowanego okresu wyfukania (ang. <i>washout period</i>) przed procedurą randomizacji w przypadku stosowania następującego leczenia: biologicznych leków immunomodulujących (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab), niestabilnych dawek SSZ i MTX, innych LMPCh, LEF, niestabilnych dawek NLPZ, GKS w dobowej dawce równoważnej większej niż 10 mg prednizonu, dostawowych GKS, innych leków będących w fazie badań, szczepionek zawierających żywe składniki i leków przeciwbólowych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ AEs ○ Wycofania zgody na udział w badaniu ○ Cięża ○ Zastosowania biologicznych leków immunomodulujących ○ Istotnych nieprawidłowości badań laboratoryjnych ○ Nieprzestrzegania protokołu badania prowadzącego do zagrożenia bezpieczeństwa uczestnika badania ○ Zagrożenia bezpieczeństwa uczestnika badania w opinii badacza

Klasa leków	Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Przerwanie i/lub zakończenie leczenia
			<p>innych niż paracetamol lub słabe opioidy.</p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie biologicznych leków immunomodulujących nie było dozwolone w żadnym momencie trwania badania, natomiast dozwolona była modyfikacja dawki systemowych GKS, NLPZ, słabych opioidów i paracetamolu lub dostawowe podanie GKS po 20 tyg. 	

1 Informacja przedstawiona w publikacji *Deodhar 2021* w tabeli z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa;

2 Informacja przedstawiona w publikacji *Braun 2011* w tabeli z wyjściową charakterystyką populacji.

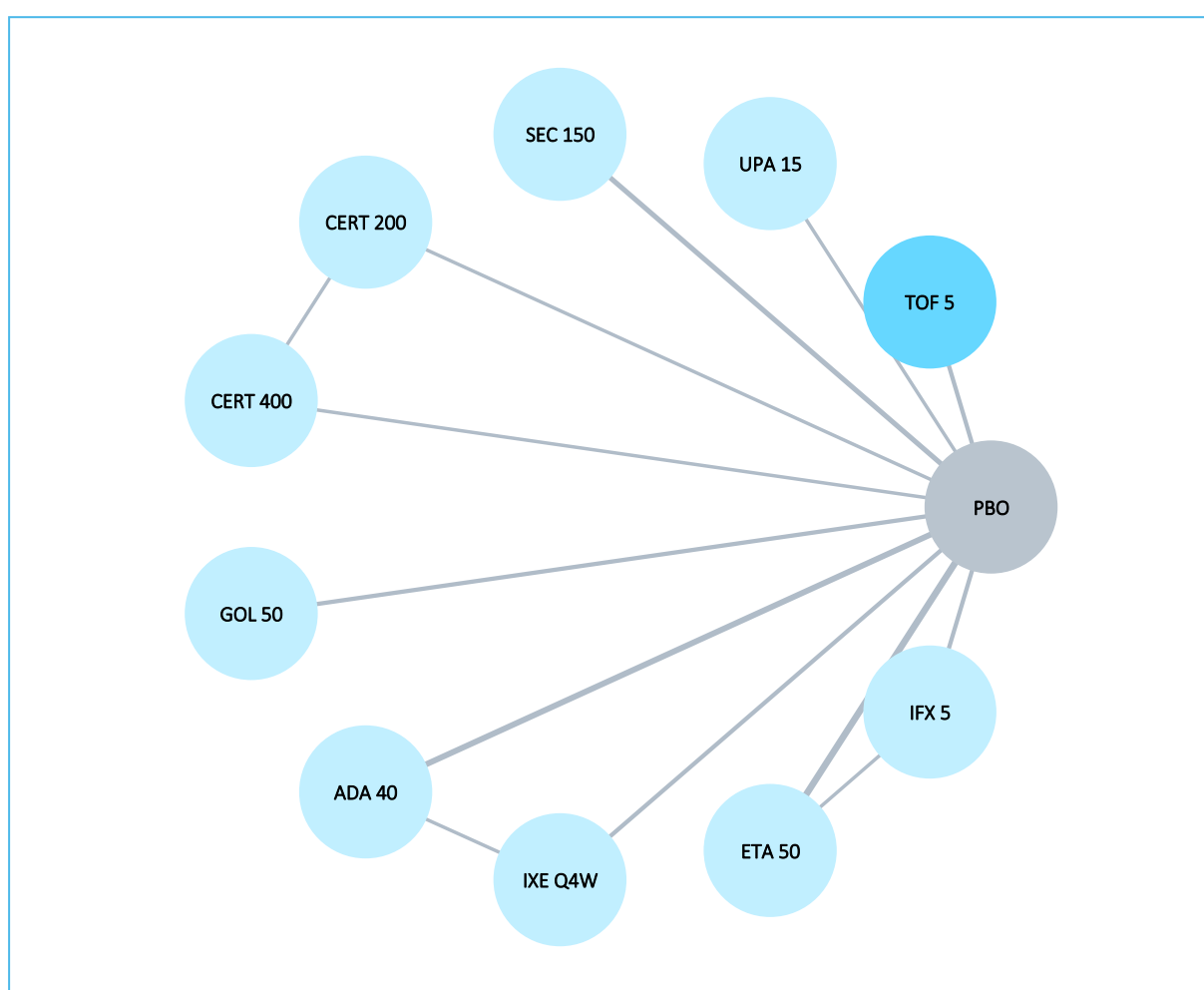
6.3 Skuteczność kliniczna

6.3.1 ASAS20 – co najmniej 20% poprawa w aktywności choroby

6.3.1.1 Populacja ogółem

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, jaką tworzyły interwencje uwzględnione w ocenie porównania pośredniego szansy uzyskania odpowiedzi ASAS20 w populacji pacjentów z ZZSK, niezależnie od stosowanego wcześniej leczenia.

Wykres 47. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASAS20, populacja ogółem.



W tabeli poniżej podsumowane dane wyjściowe (liczbę oraz odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS20 w poszczególnych badaniach), które posłużyły w obliczeniach porównania pośredniego.

Tabela 61. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS20, populacja ogółem.

Badanie	Ramię	n/N (%)
Van der Heijde 2017	TOF 5	42/52 (80,8%)
	PBO	21/51 (41,2%)
Deodhar 2021	TOF 5	75/133 (56,4%)
	PBO	40/136 (29,4%)
SELECT-AXIS1	UPA 15	60/93 (64,5%)
	PBO	38/94 (40,4%)
MEASURE 2	SEC 150	44/72 (61,1%)
	PBO	21/74 (28,4%)
MEASURE 4	SEC 150	69/116 (59,5%)
	PBO	55/117 (47,0%)
MEASURE 5	SEC 150	178/305 (58,4%)
	PBO	56/153 (36,6%)
RAPID-axSpA	CERT 200	37/65 (56,9%)
	CERT 400	36/56 (64,3%)
	PBO	21/57 (36,8%)
Bao 2014	GOL 50	54/108 (50,0%)
	PBO	21/105 (20,0%)
GO-RAISE	GOL 50	87/138 (63,0%)
	PBO	22/78 (28,2%)
ATLAS	ADA 40	111/208 (53,4%)
	PBO	20/107 (18,7%)
Huang 2014	ADA 40	154/229 (67,2%)
	PBO	35/115 (30,4%)
Lambert 2007	ADA 40	18/38 (47,4%)
	PBO	12/44 (27,3%)
COAST-V	ADA 40	53/90 (58,9%)
	IXE Q4W	52/81 (64,2%)
COAST-W	PBO	35/87 (40,2%)
	IXE Q4W	55/114 (48,2%)
Calin 2004	PBO	31/104 (29,8%)
	ETA 50	27/45 (60,0%)
Enbrel AS	PBO	9/39 (23,1%)
	ETA 50	79/138 (57,2%)
	PBO	31/139 (22,3%)

Badanie	Ramię	n/N (%)
Gorman 2002	ETA 50	16/20 (80,0%)
	PBO	6/20 (30,0%)
ASCEND	ETA 50	287/378 (75,9%)
	PBO	99/187 (52,9%)
van der Heijde 2006a	ETA 50	222/305 (72,8%)
	PBO	19/51 (37,3%)
ASSERT	IFX 5	125/201 (62,2%)
	PBO	16/78 (20,5%)
Braun 2002	IFX 5	24/35 (68,6%)
	PBO	9/34 (26,5%)
Giardina 2010	IFX 5	19/25 (76,0%)
	ETA 50	15/25 (60,0%)

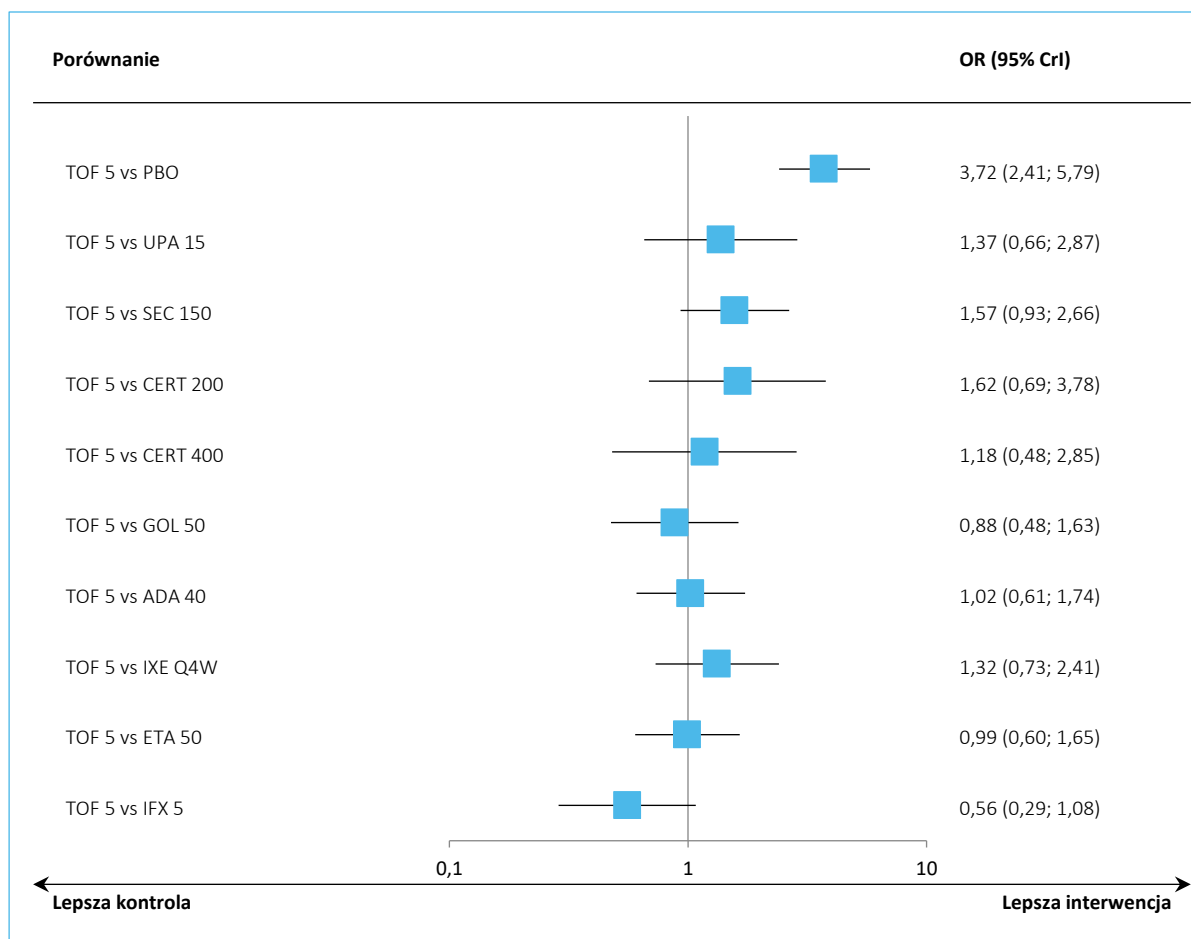
Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej. Z uwagi na fakt, że w przypadku obu rozpatrywanych modeli statystycznych (*fixed* oraz *random*) obserwowano podobną wartość wskaźnika DIC, w obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 62. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS20, populacja ogółem.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 82,822	Model random DIC = 82,571
TOF 5 vs PBO	3,72 (2,41; 5,79)	3,90 (2,19; 7,25)
TOF 5 vs UPA 15	1,37 (0,66; 2,87)	1,44 (0,53; 3,98)
TOF 5 vs SEC 150	1,57 (0,93; 2,66)	1,62 (0,78; 3,42)
TOF 5 vs CERT 200	1,62 (0,69; 3,78)	1,68 (0,57; 5,09)
TOF 5 vs CERT 400	1,18 (0,48; 2,85)	1,23 (0,41; 3,81)
TOF 5 vs GOL 50	0,88 (0,48; 1,63)	0,92 (0,41; 2,15)
TOF 5 vs ADA 40	1,02 (0,61; 1,74)	1,11 (0,56; 2,37)
TOF 5 vs IXE Q4W	1,32 (0,73; 2,41)	1,39 (0,63; 3,16)
TOF 5 vs ETA 50	0,99 (0,60; 1,65)	0,97 (0,48; 1,96)
TOF 5 vs IFX 5	0,56 (0,29; 1,08)	0,57 (0,24; 1,34)

Tofacytynib w porównaniu z innymi aktywnymi terapiami stosowanymi charakteryzował się podobną skutecznością w kontekście szansy uzyskania odpowiedzi ASAS20. Szczegółowe wyniki modelu efektów stałych podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 48. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS20, populacja ogółem.



Poniżej w tabeli przedstawiono oceniane interwencje uszeregowane pod względem malejącej skuteczności. Efekt prezentowany w każdej komórce oznacza porównanie interwencji określonej daną kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS20, populacja ogółem.

UPA 15																					
0,96 (0,47; 1,98)	IXE Q4W																				
0,73 (0,35; 1,53)	0,75 (0,42; 1,37)	TOF 5																			
1,14 (0,59; 2,22)	1,18 (0,72; 1,94)	1,57 (0,93; 2,66)	SEC 150																		
0,72 (0,38; 1,38)	0,75 (0,47; 1,21)	0,99 (0,60; 1,65)	0,63 (0,43; 0,93)	ETA 50																	
0,75 (0,39; 1,45)	0,77 (0,49; 1,21)	1,02 (0,61; 1,74)	0,65 (0,43; 0,98)	1,03 (0,70; 1,51)	ADA 40																
0,41 (0,19; 0,88)	0,42 (0,22; 0,79)	0,56 (0,29; 1,08)	0,36 (0,20; 0,63)	0,56 (0,33; 0,95)	0,54 (0,30; 0,96)	IFX 5															
1,18 (0,46; 3,02)	1,22 (0,53; 2,80)	1,62 (0,69; 3,78)	1,03 (0,47; 2,25)	1,63 (0,74; 3,52)	1,58 (0,71; 3,46)	2,90 (1,19; 7,04)	CERT 200														
0,64 (0,31; 1,34)	0,67 (0,37; 1,20)	0,88 (0,48; 1,63)	0,56 (0,33; 0,94)	0,89 (0,54; 1,46)	0,86 (0,51; 1,44)	1,58 (0,82; 3,06)	0,55 (0,23; 1,28)	GOL 50													
0,86 (0,32; 2,27)	0,89 (0,37; 2,12)	1,18 (0,48; 2,85)	0,75 (0,33; 1,70)	1,19 (0,52; 2,66)	1,15 (0,50; 2,61)	2,11 (0,84; 5,29)	0,73 (0,35; 1,53)	1,34 (0,55; 3,23)	CERT 400												
2,71 (1,50; 4,93)	2,81 (1,88; 4,21)	3,72 (2,41; 5,79)	2,37 (1,78; 3,17)	3,75 (2,92; 4,83)	3,63 (2,73; 4,85)	6,67 (4,10; 11,05)	2,30 (1,11; 4,83)	4,22 (2,76; 6,53)	3,16 (1,47; 6,92)	PBO											
SUCRA																					
97,6%	75,8%	66,8%	64,9%	63,7%	51,4%	38,8%	38,1%	28,1%	24,7%	0,1%											

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.1.2 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami w ramach oceny prawdopodobieństwa uzyskania ASAS20 w podgrupie pacjentów nieleczonych prezentowała się tak samo, jak w przypadku analizy w populacji ogólnej. W obliczeniach wykorzystano dane dla pacjentów wcześniej nieleczonych, które prezentowano w badaniach *Deodhar 2021*, *MEASURE 2*, *MEASURE 4* oraz *MEASURE 5*, a także wykluczono z analizy badanie *COAST-W*, w którym uczestniczyli pacjenci otrzymujący wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 64. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS20, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Badanie	Ramię	n/N (%)
<i>Van der Heijde 2017</i>	TOF 5	42/52 (80,8%)
	PBO	21/51 (41,2%)
<i>Deodhar 2021</i>	TOF 5	63/102 (61,8%)
	PBO	35/105 (33,3%)
<i>SELECT-AXIS1</i>	UPA 15	60/93 (64,5%)
	PBO	38/94 (40,4%)
<i>MEASURE 2</i>	SEC 150	30/44 (68,2%)
	PBO	14/45 (31,1%)
<i>MEASURE 4</i>	SEC 150	51/85 (60,0%)
	PBO	41/83 (49,4%)
<i>MEASURE 5</i>	SEC 150	140/240 (58,3%)
	PBO	45/122 (36,9%)
<i>RAPID-axSpA</i>	CERT 200	37/65 (56,9%)
	CERT 400	36/56 (64,3%)
	PBO	21/57 (36,8%)
<i>Bao 2014</i>	GOL 50	54/108 (50,0%)
	PBO	21/105 (20,0%)
<i>GO-RAISE</i>	GOL 50	87/138 (63,0%)
	PBO	22/78 (28,2%)
<i>ATLAS</i>	ADA 40	111/208 (53,4%)
	PBO	20/107 (18,7%)
<i>Huang 2014</i>	ADA 40	154/229 (67,2%)
	PBO	35/115 (30,4%)
<i>Lambert 2007</i>	ADA 40	18/38 (47,4%)
	PBO	12/44 (27,3%)

Badanie	Ramię	n/N (%)
COAST-V	ADA 40	53/90 (58,9%)
	IXE Q4W	52/81 (64,2%)
	PBO	35/87 (40,2%)
Calin 2004	ETA 50	27/45 (60,0%)
	PBO	9/39 (23,1%)
Enbrel AS	ETA 50	79/138 (57,2%)
	PBO	31/139 (22,3%)
Gorman 2002	ETA 50	16/20 (80,0%)
	PBO	6/20 (30,0%)
ASCEND	ETA 50	287/378 (75,9%)
	PBO	99/187 (52,9%)
van der Heijde 2006a	ETA 50	222/305 (72,8%)
	PBO	19/51 (37,3%)
ASSERT	IFX 5	125/201 (62,2%)
	PBO	16/78 (20,5%)
Braun 2002	IFX 5	24/35 (68,6%)
	PBO	9/34 (26,5%)
Giardina 2010	IFX 5	19/25 (76,0%)
	ETA 50	15/25 (60,0%)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Podobnie jak w ocenie dla populacji ogółem, model efektów stałych został wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

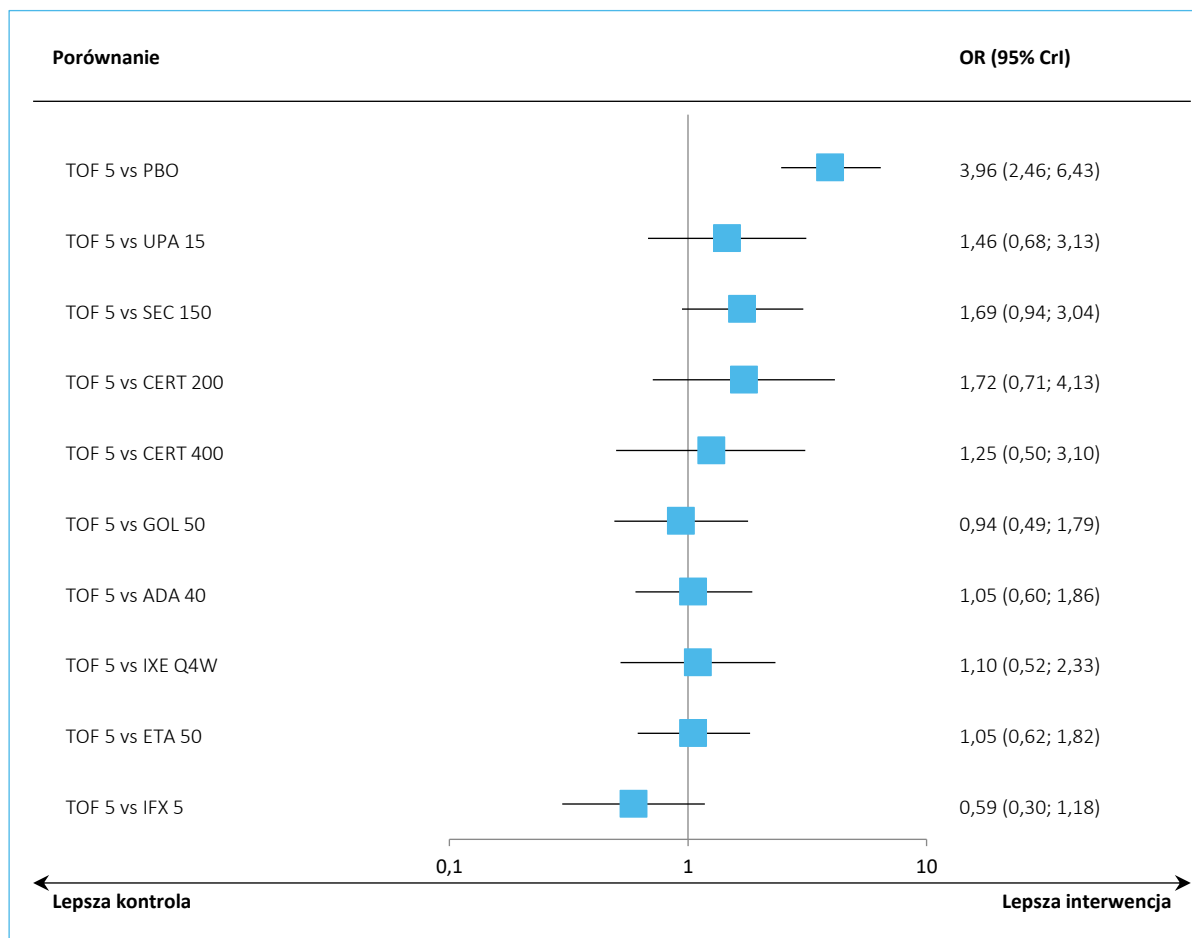
Tabela 65. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS20, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 79,431	<u>Model random</u> DIC = 79,407
TOF 5 vs PBO	3,96 (2,46; 6,43)	4,10 (2,21; 7,88)
TOF 5 vs UPA 15	1,46 (0,68; 3,13)	1,51 (0,54; 4,33)
TOF 5 vs SEC 150	1,69 (0,94; 3,04)	1,71 (0,78; 3,81)
TOF 5 vs CERT 200	1,72 (0,71; 4,13)	1,79 (0,59; 5,52)
TOF 5 vs CERT 400	1,25 (0,50; 3,10)	1,31 (0,42; 4,13)
TOF 5 vs GOL 50	0,94 (0,49; 1,79)	0,97 (0,41; 2,34)
TOF 5 vs ADA 40	1,05 (0,60; 1,86)	1,13 (0,55; 2,51)
TOF 5 vs IXE Q4W	1,10 (0,52; 2,33)	1,17 (0,44; 3,23)
TOF 5 vs ETA 50	1,05 (0,62; 1,82)	1,02 (0,49; 2,12)
TOF 5 vs IFX 5	0,59 (0,30; 1,18)	0,60 (0,25; 1,46)

Wyniki porównania pośredniego szansy uzyskania odpowiedzi ASAS20 były podobne do tych obserwowanych dla całej analizowanej populacji i prowadziły do tego samego wniosku – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem, a pozostałymi aktywnymi komparatorami.

Wyniki modelu *fixed* podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 49. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS20, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.



Poniżej w tabeli zaprezentowano wyniki porównania pośredniego (model *fixed*) dla porównania wszystkich interwencji, uszeregowanych względem rankingu skuteczności.

Tabela 66. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS20, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

UPA 15																				
0,75 (0,33; 1,72)	IXE Q4W																			
1,16 (0,59; 2,30)	1,53 (0,79; 3,00)	SEC 150																		
0,72 (0,38; 1,38)	0,96 (0,51; 1,80)	0,62 (0,41; 0,95)	ETA 50																	
0,68 (0,32; 1,47)	0,91 (0,43; 1,92)	0,59 (0,33; 1,06)	0,95 (0,55; 1,62)	TOF 5																
0,41 (0,19; 0,88)	0,54 (0,25; 1,14)	0,35 (0,19; 0,63)	0,56 (0,33; 0,95)	0,59 (0,30; 1,18)	IFX 5															
0,72 (0,37; 1,41)	0,96 (0,54; 1,70)	0,62 (0,40; 0,98)	1,00 (0,68; 1,47)	1,05 (0,60; 1,86)	1,78 (1,01; 3,18)	ADA 40														
1,18 (0,46; 3,03)	1,56 (0,61; 3,96)	1,02 (0,45; 2,27)	1,63 (0,74; 3,53)	1,72 (0,71; 4,13)	2,91 (1,19; 7,04)	1,63 (0,74; 3,59)	CERT 200													
0,64 (0,31; 1,34)	0,85 (0,42; 1,75)	0,55 (0,32; 0,95)	0,89 (0,54; 1,46)	0,94 (0,49; 1,79)	1,58 (0,82; 3,06)	0,89 (0,53; 1,49)	0,54 (0,23; 1,28)	GOL 50												
0,86 (0,32; 2,27)	1,14 (0,43; 2,97)	0,74 (0,32; 1,72)	1,19 (0,52; 2,66)	1,25 (0,50; 3,10)	2,12 (0,84; 5,29)	1,19 (0,51; 2,70)	0,73 (0,35; 1,52)	1,34 (0,55; 3,24)	CERT 400											
2,71 (1,50; 4,94)	3,59 (2,03; 6,41)	2,34 (1,68; 3,28)	3,75 (2,92; 4,83)	3,96 (2,46; 6,43)	6,68 (4,11; 11,06)	3,75 (2,80; 5,05)	2,30 (1,11; 4,83)	4,22 (2,76; 6,53)	3,15 (1,47; 6,93)	PBO										
SUCRA																				
96,8%	72,1%	66,1%	62,1%	62,0%	57,3%	48,6%	35,5%	26,4%	23,0%	0,1%										

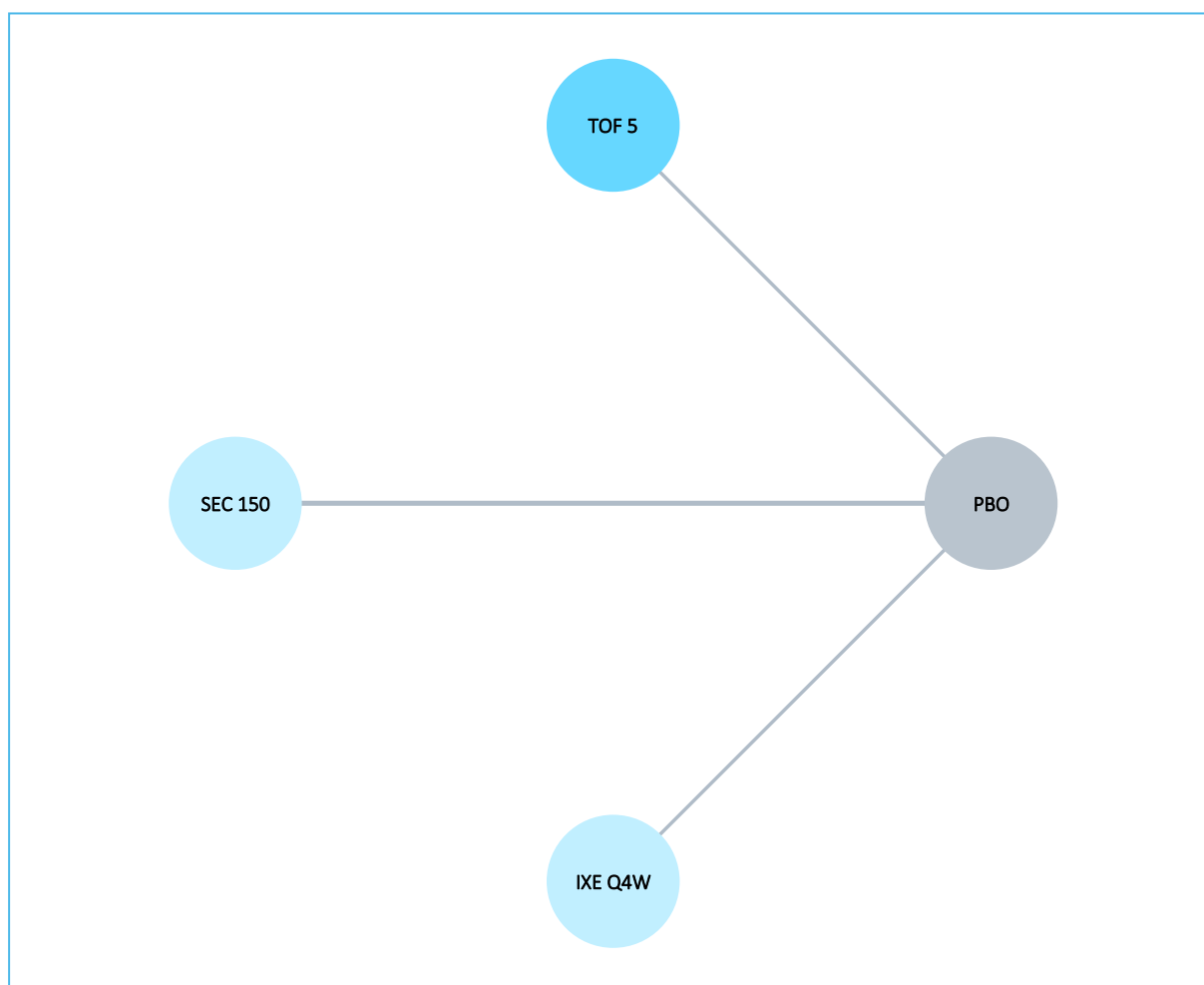
Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.1.3 Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi

Dane odnośnie odpowiedzi ASAS20 w podgrupach chorych opornych na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi przedstawiono w badaniu *Deodhar 2021*, w którym oceniano tofacytynib, a także w próbach *MEASURE* (2, 4 oraz 5) oceniających sekukinumab oraz w próbie *COAST-W*, w której oceniano iksekizumab. Sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 50. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASAS20, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 67. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS20, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Badanie	Ramię	n/N (%)
<i>Deodhar 2021</i>	TOF 5	12/31 (38,7%)
	PBO	5/31 (16,1%)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Badanie	Ramię	n/N (%)
MEASURE 2	SEC 150	14/28 (50,0%)
	PBO	7/29 (24,1%)
MEASURE 4	SEC 150	18/31 (58,1%)
	PBO	14/34 (41,2%)
MEASURE 5	SEC 150	38/65 (58,5%)
	PBO	11/31 (35,5%)
COAST-W	IXE Q4W	55/114 (48,2%)
	PBO	31/104 (29,8%)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na zbliżoną wartość parametru DIC dla obu rozpatrywanych modeli, jako lepiej dopasowujący analizowane dane wybrano model efektów stałych (*fixed*).

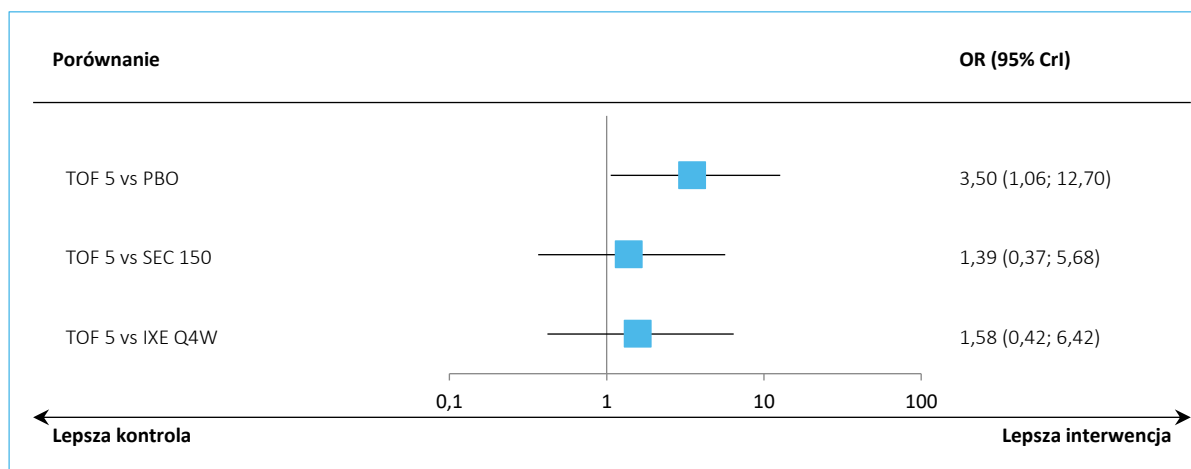
Tabela 68. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS20, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCs/TNFi.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 16,567	Model random DIC = 17,815
TOF 5 vs PBO	3,50 (1,06; 12,70)	3,52 (0,72; 18,45)
TOF 5 vs SEC 150	1,39 (0,37; 5,68)	1,38 (0,23; 8,75)
TOF 5 vs IXE Q4W	1,58 (0,42; 6,42)	1,59 (0,22; 12,21)

Podobnie jak w całej ocenianej populacji, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem, a pozostałymi aktywnymi komparatorami uwzględnionymi w sieci porównania pośredniego, co wskazywało na podobną szansę uzyskania odpowiedzi ASAS20 podczas terapii tymi lekami.

Wyniki modelu *fixed* podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 51. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS20, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



Wyniki dla wszystkich porównań w ocenianym porównaniu pośrednim (model *fixed*) podsumowano w tabeli poniżej – interwencje uszeregowano wraz z malejącym rankingiem skuteczności.

Tabela 69. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS20, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

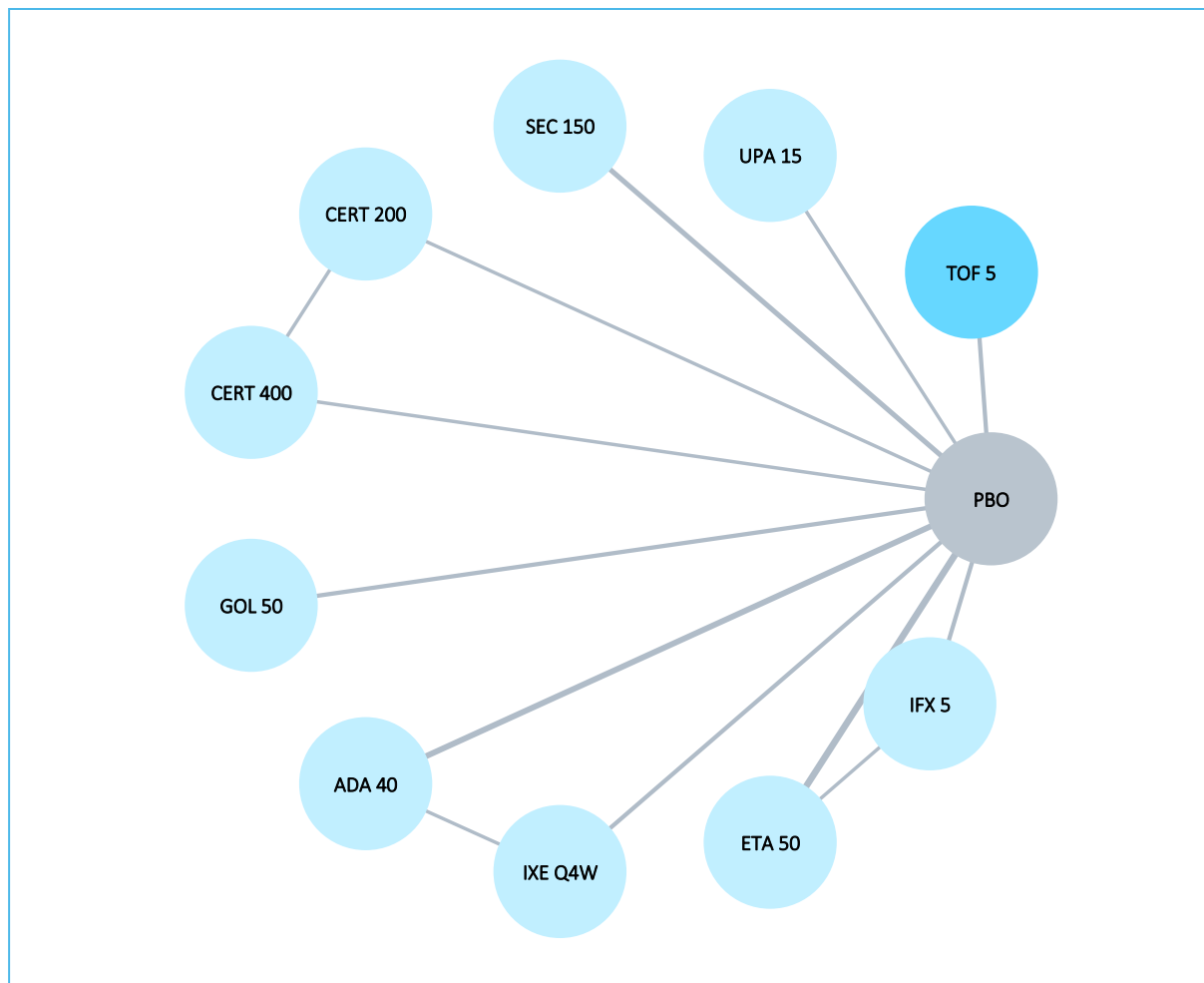
TOF 5			
1,39 (0,37; 5,68)	SEC 150		
1,58 (0,42; 6,42)	1,14 (0,51; 2,55)	IXE Q4W	
3,50 (1,06; 12,70)	2,52 (1,43; 4,51)	2,21 (1,27; 3,90)	PBO
SUCRA			
80,1%	64,9%	54,2%	0,8%

6.3.2 ASAS40 – co najmniej 40% poprawa w aktywności choroby

6.3.2.1 Populacja ogółem

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje w badaniach uwzględnionych w ocenie porównania pośredniego szansy uzyskania odpowiedzi ASAS40.

Wykres 52. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASAS40, populacja ogółem.



W obliczeniach porównania pośredniego dla szansy uzyskania odpowiedzi ASAS40 wykorzystano informacje odnośnie liczby oraz odsetka pacjentów, u których odnotowano odpowiedź ASAS40 w poszczególnych badaniach – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 70. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS40, populacja ogółem.

Badanie	Ramię	n/N (%)
Van der Heijde 2017	TOF 5	24/52 (46,2%)
	PBO	10/51 (19,6%)
Deodhar 2021	TOF 5	54/133 (40,6%)
	PBO	17/136 (12,5%)
SELECT-AXIS1	UPA 15	48/93 (51,6%)
	PBO	24/94 (25,5%)
MEASURE 2	SEC 150	26/72 (36,1%)
	PBO	8/74 (10,8%)

Badanie	Ramię	n/N (%)
MEASURE 4	SEC 150	45/116 (38,8%)
	PBO	33/117 (28,2%)
MEASURE 5	SEC 150	134/305 (43,9%)
	PBO	26/152 (17,1%)
RAPID-axSpA	CERT 200	26/65 (40,0%)
	CERT 400	28/56 (50,0%)
	PBO	11/57 (19,3%)
Bao 2014	GOL 50	32/108 (29,6%)
	PBO	11/105 (10,5%)
GO-RAISE	GOL 50	62/138 (44,9%)
	PBO	12/78 (15,4%)
ATLAS	ADA 40	83/208 (39,9%)
	PBO	14/107 (13,1%)
Huang 2014	ADA 40	102/229 (44,5%)
	PBO	11/115 (9,6%)
Lambert 2007	ADA 40	17/38 (44,7%)
	PBO	4/44 (9,1%)
COAST-V	ADA 40	32/90 (35,6%)
	IXE Q4W	39/81 (48,1%)
	PBO	16/87 (18,4%)
COAST-W	IXE Q4W	13/104 (12,5%)
	PBO	29/114 (25,4%)
ASCEND	ETA 50	227/379 (59,9%)
	PBO	61/187 (32,6%)
van der Heijde 2006a	ETA 50	90/155 (58,1%)
	PBO	11/51 (21,6%)
ASSERT	IFX 5	100/201 (49,8%)
	PBO	10/78 (12,8%)
Giardina 2010	IFX 5	11/25 (44,0%)
	ETA 50	14/25 (56,0%)

Uzyskane wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na fakt, że wartość wskaźnika DIC była wyraźnie niższa dla modelu efektów losowych (*random*) (72,032 vs 75,363), model ten uznano za lepiej dopasowujący analizowane dane.

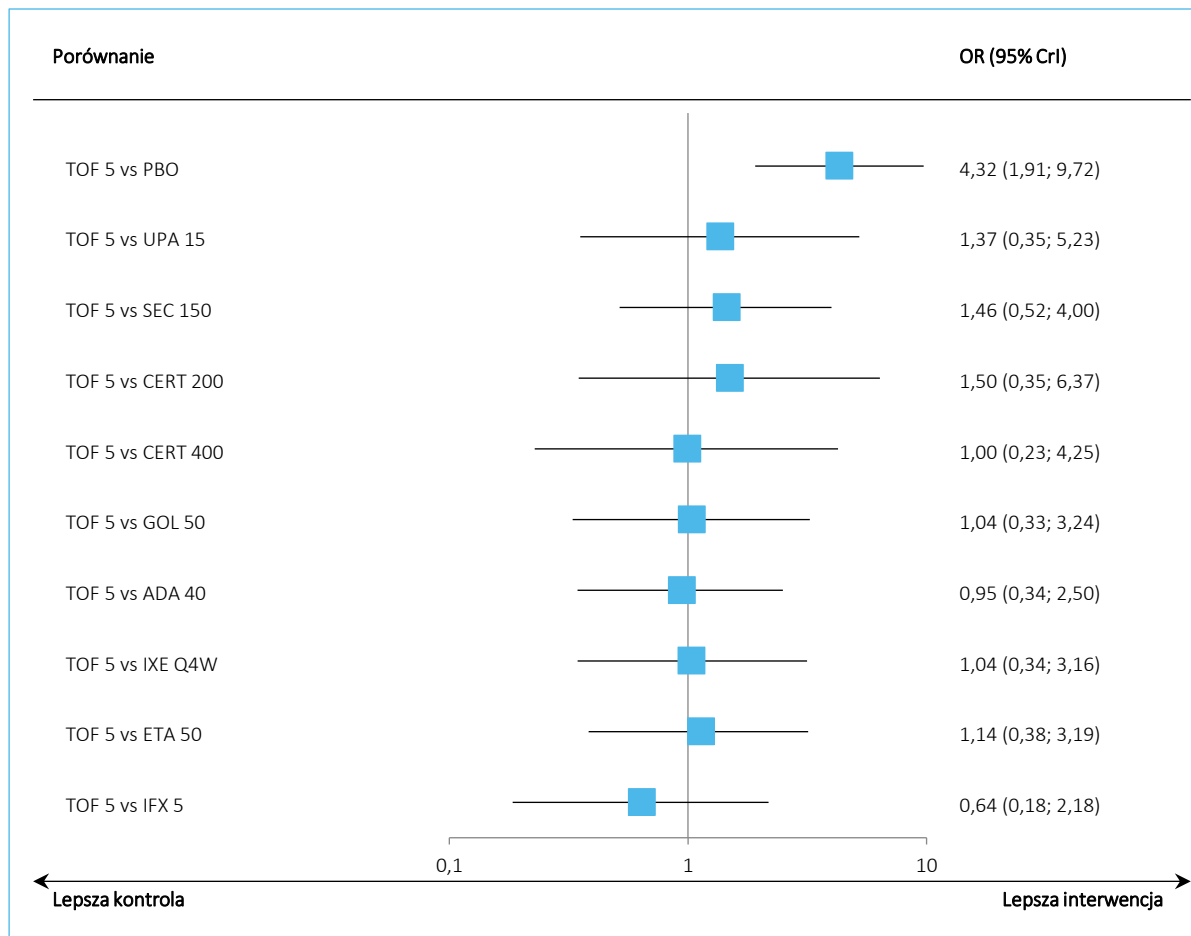
Tabela 71. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS40, populacja ogółem.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 75,363	Model random DIC = 72,032
TOF 5 vs PBO	4,42 (2,68; 7,40)	4,32 (1,91; 9,72)
TOF 5 vs UPA 15	1,40 (0,63; 3,12)	1,37 (0,35; 5,23)
TOF 5 vs SEC 150	1,51 (0,83; 2,78)	1,46 (0,52; 4,00)
TOF 5 vs CERT 200	1,54 (0,57; 4,08)	1,50 (0,35; 6,37)
TOF 5 vs CERT 400	1,02 (0,37; 2,73)	1,00 (0,23; 4,25)
TOF 5 vs GOL 50	1,07 (0,52; 2,21)	1,04 (0,33; 3,24)
TOF 5 vs ADA 40	0,99 (0,54; 1,83)	0,95 (0,34; 2,50)
TOF 5 vs IXE Q4W	1,00 (0,50; 2,02)	1,04 (0,34; 3,16)
TOF 5 vs ETA 50	1,27 (0,70; 2,32)	1,14 (0,38; 3,19)
TOF 5 vs IFX 5	0,67 (0,30; 1,48)	0,64 (0,18; 2,18)

Tofacytynib charakteryzował się podobną skutecznością, co pozostałe aktywne komparatory oceniane w porównaniu pośrednim – w przeprowadzonych porównaniach nie stwierdzono pomiędzy nimi istotnych różnic w szansie uzyskania odpowiedzi ASAS40.

Wyniki modelu efektów losowych (*random*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 53. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS40, populacja ogółem.



W tabeli poniżej zamieszczono z kolei wyniki porównania pośredniego dla ocenianych interwencji, uszeregowanych według malejącej skuteczności (interwencje w kolejnych kolumnach charakteryzują się mniejszym rankingiem skuteczności). Porównanie przedstawione w danej komórce tabeli dotyczy porównania interwencji określonej w kolumnie tabeli, względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 72. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS40, populacja ogółem.

UPA 15																					
0,83 (0,23; 2,90)	ETA 50																				
1,06 (0,30; 3,64)	1,28 (0,52; 3,25)	SEC 150																			
0,69 (0,20; 2,29)	0,83 (0,35; 2,03)	0,65 (0,28; 1,50)	ADA 40																		
0,47 (0,11; 1,93)	0,57 (0,21; 1,52)	0,44 (0,14; 1,35)	0,68 (0,23; 2,02)	IFX 5																	
0,76 (0,21; 2,85)	0,91 (0,34; 2,61)	0,71 (0,27; 1,93)	1,10 (0,49; 2,57)	1,61 (0,50; 5,43)	IXE Q4W																
0,73 (0,19; 2,83)	0,88 (0,31; 2,61)	0,69 (0,25; 1,93)	1,06 (0,40; 2,90)	1,56 (0,46; 5,43)	0,97 (0,32; 2,90)	TOF 5															
1,10 (0,22; 5,52)	1,32 (0,34; 5,37)	1,03 (0,27; 4,01)	1,59 (0,42; 6,06)	2,34 (0,51; 10,73)	1,45 (0,34; 5,92)	1,50 (0,35; 6,37)	CERT 200														
0,76 (0,20; 2,92)	0,92 (0,33; 2,68)	0,72 (0,26; 1,99)	1,10 (0,41; 2,98)	1,62 (0,48; 5,58)	1,01 (0,33; 2,99)	1,04 (0,33; 3,24)	0,69 (0,16; 2,98)	GOL 50													
0,73 (0,14; 3,65)	0,88 (0,22; 3,57)	0,68 (0,17; 2,68)	1,06 (0,28; 4,06)	1,55 (0,33; 7,15)	0,96 (0,23; 3,95)	1,00 (0,23; 4,25)	0,66 (0,21; 2,06)	0,96 (0,22; 4,10)	CERT 400												
3,15 (1,08; 9,26)	3,80 (1,98; 7,70)	2,97 (1,61; 5,58)	4,57 (2,63; 8,18)	6,73 (2,69; 17,24)	4,17 (1,94; 8,78)	4,32 (1,91; 9,72)	2,87 (0,87; 9,71)	4,15 (1,86; 9,34)	4,34 (1,30; 14,89)	PBO											
SUCRA																					
84,4%	65,4%	60,6%	60,2%	58,3%	57,7%	50,8%	41,2%	36,6%	34,0%	0,8%											

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.2.2 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie

W podgrupie chorych wcześniej nieleczonych, sieć zależności pomiędzy ocenianymi interwencjami wyglądała identycznie jak ta dla populacji ogólnej – z sieci usunięto tylko jedno badanie, *COAST-W*, w którym uczestniczyli pacjenci otrzymujący wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF, natomiast w przypadku pozostałych prób wykorzystano dane odnośnie nieleczonych pacjentów. Podsumowanie danych wyjściowych wykorzystanych w obliczeniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS40, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Badanie	Ramię	n/N (%)
<i>Van der Heijde 2017</i>	TOF 5	24/52 (46,2%)
	PBO	10/51 (19,6%)
<i>Deodhar 2021</i>	TOF 5	46/102 (45,1%)
	PBO	15/105 (14,3%)
<i>SELECT-AXIS1</i>	UPA 15	48/93 (51,6%)
	PBO	24/94 (25,5%)
<i>MEASURE 2</i>	SEC 150	19/44 (43,2%)
	PBO	8/45 (17,8%)
<i>MEASURE 4</i>	SEC 150	34/85 (40,0%)
	PBO	25/83 (30,1%)
<i>MEASURE 5</i>	SEC 150	102/240 (42,5%)
	PBO	22/121 (18,2%)
<i>RAPID-axSpA</i>	CERT 200	26/65 (40,0%)
	CERT 400	28/56 (50,0%)
	PBO	11/57 (19,3%)
<i>Bao 2014</i>	GOL 50	32/108 (29,6%)
	PBO	11/105 (10,5%)
<i>GO-RAISE</i>	GOL 50	62/138 (44,9%)
	PBO	12/78 (15,4%)
<i>ATLAS</i>	ADA 40	83/208 (39,9%)
	PBO	14/107 (13,1%)
<i>Huang 2014</i>	ADA 40	102/229 (44,5%)
	PBO	11/115 (9,6%)
<i>Lambert 2007</i>	ADA 40	17/38 (44,7%)
	PBO	4/44 (9,1%)
<i>COAST-V</i>	ADA 40	32/90 (35,6%)

Badanie	Ramię	n/N (%)
	IXE Q4W	39/81 (48,1%)
	PBO	16/87 (18,4%)
ASCEND	ETA 50	227/379 (59,9%)
	PBO	61/187 (32,6%)
van der Heijde 2006a	ETA 50	90/155 (58,1%)
	PBO	11/51 (21,6%)
ASSERT	IFX 5	100/201 (49,8%)
	PBO	10/78 (12,8%)
Giardina 2010	ETA 50	11/25 (44,0%)
	IFX 5	14/25 (56,0%)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na zbliżone wartości parametru DIC w obu rozpatrywanych modelach, w obliczeniach preferowano model efektów stałych.

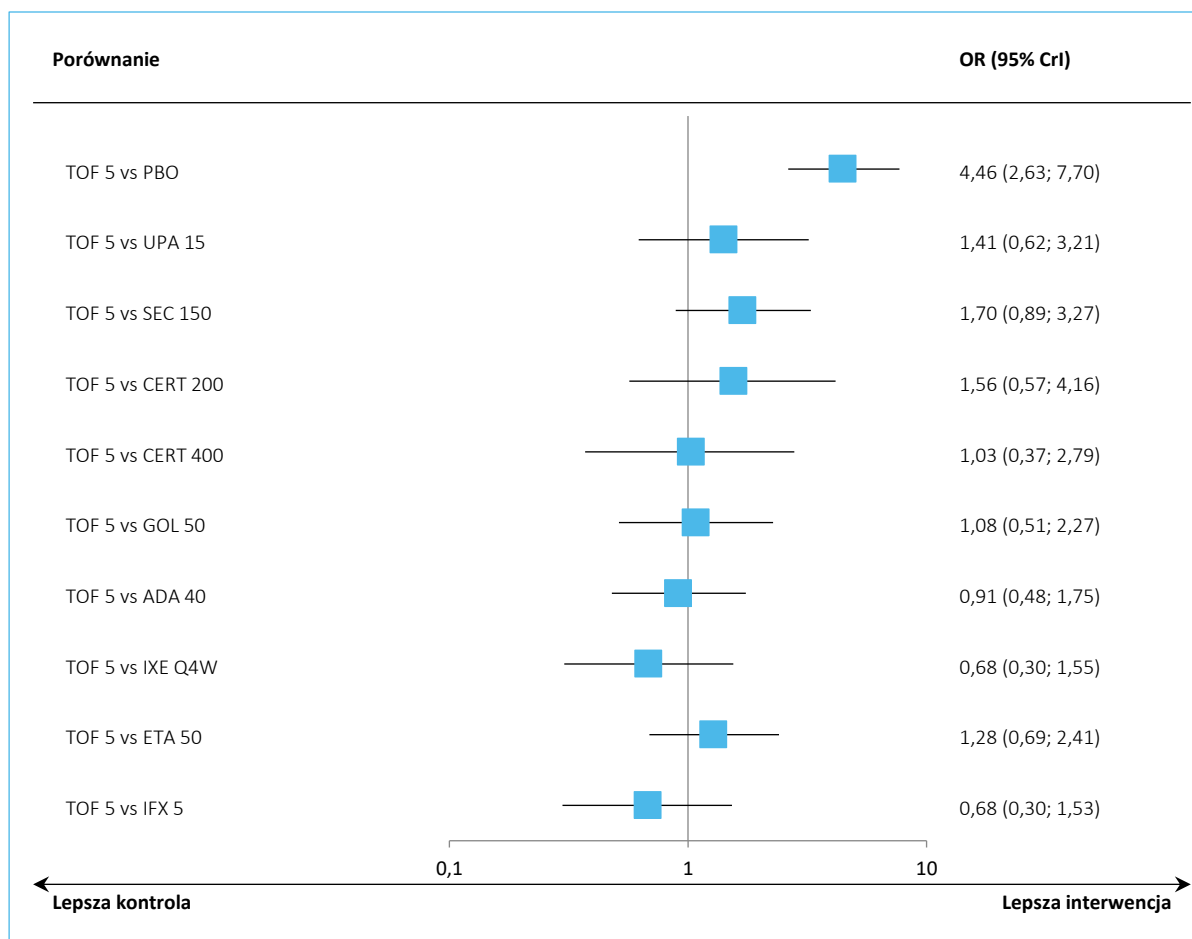
Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS40, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 66,235	Model random DIC = 66,617
TOF 5 vs PBO	4,46 (2,63; 7,70)	4,40 (2,11; 9,23)
TOF 5 vs UPA 15	1,41 (0,62; 3,21)	1,40 (0,42; 4,59)
TOF 5 vs SEC 150	1,70 (0,89; 3,27)	1,69 (0,67; 4,25)
TOF 5 vs CERT 200	1,56 (0,57; 4,16)	1,53 (0,41; 5,65)
TOF 5 vs CERT 400	1,03 (0,37; 2,79)	1,01 (0,26; 3,78)
TOF 5 vs GOL 50	1,08 (0,51; 2,27)	1,06 (0,38; 2,96)
TOF 5 vs ADA 40	0,91 (0,48; 1,75)	0,90 (0,36; 2,17)
TOF 5 vs IXE Q4W	0,68 (0,30; 1,55)	0,70 (0,22; 2,24)
TOF 5 vs ETA 50	1,28 (0,69; 2,41)	1,18 (0,45; 2,96)
TOF 5 vs IFX 5	0,68 (0,30; 1,53)	0,66 (0,21; 1,98)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a pozostałymi aktywnymi interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim, co wskazywało na podobną szansę uzyskania odpowiedzi ASAS40 przez pacjentów leczonych tofacytynibem i pozostałymi interwencjami.

Wyniki dla porównań tofacytynibu z pozostałymi interwencjami (model *fixed*) podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 54. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS40, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.



Z kolei, tabela poniżej przedstawia wyniki porównania pośredniego dla wszystkich poszczególnych porównań ocenianych interwencji (interwencja w kolumnie vs interwencja w wierszu), uszeregowanych wraz z malejącym rankingiem skuteczności.

Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS40, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

IFX 5																					
2,08 (0,87; 5,00)	UPA 15																				
1,88 (1,00; 3,66)	0,91 (0,45; 1,83)	ETA 50																			
2,50 (1,23; 5,18)	1,20 (0,59; 2,49)	1,33 (0,81; 2,16)	SEC 150																		
1,34 (0,67; 2,77)	0,65 (0,32; 1,33)	0,71 (0,44; 1,15)	0,54 (0,32; 0,90)	ADA 40																	
1,01 (0,43; 2,42)	0,48 (0,20; 1,16)	0,53 (0,27; 1,07)	0,40 (0,20; 0,82)	0,75 (0,42; 1,33)	IXE Q4W																
1,47 (0,65; 3,36)	0,71 (0,31; 1,61)	0,78 (0,42; 1,45)	0,59 (0,31; 1,13)	1,10 (0,57; 2,08)	1,46 (0,65; 3,30)	TOF 5															
2,29 (0,80; 6,44)	1,10 (0,38; 3,10)	1,22 (0,49; 2,93)	0,92 (0,36; 2,25)	1,71 (0,68; 4,19)	2,28 (0,79; 6,35)	1,56 (0,57; 4,16)	CERT 200														
1,59 (0,71; 3,56)	0,76 (0,34; 1,71)	0,84 (0,46; 1,53)	0,64 (0,33; 1,19)	1,18 (0,63; 2,20)	1,58 (0,71; 3,50)	1,08 (0,51; 2,27)	0,69 (0,26; 1,87)	GOL 50													
1,52 (0,52; 4,31)	0,73 (0,25; 2,08)	0,81 (0,32; 1,97)	0,61 (0,24; 1,51)	1,13 (0,44; 2,81)	1,51 (0,52; 4,26)	1,03 (0,37; 2,79)	0,66 (0,32; 1,37)	0,96 (0,35; 2,56)	CERT 400												
6,56 (3,61; 12,36)	3,16 (1,71; 5,92)	3,48 (2,53; 4,81)	2,63 (1,82; 3,82)	4,89 (3,43; 7,07)	6,52 (3,54; 12,10)	4,46 (2,63; 7,70)	2,86 (1,26; 6,76)	4,13 (2,50; 7,00)	4,32 (1,88; 10,40)	PBO											
SUCRA																					
86,4%	86,3%	69,6%	61,8%	59,5%	55,9%	41,3%	36,2%	31,2%	21,7%	0,1%											

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.2.3 Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi

Dane odnośnie odpowiedzi ASAS40 w podgrupach chorych opornych na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi przedstawiono w badaniu *Deodhar 2021*, w którym oceniano tofacytynib, a także w próbach *MEASURE* (2, 4 oraz 5) oceniających sekukinumab oraz w próbie *COAST-W*, w której oceniano iksekizumab. Sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 55. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASAS40, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

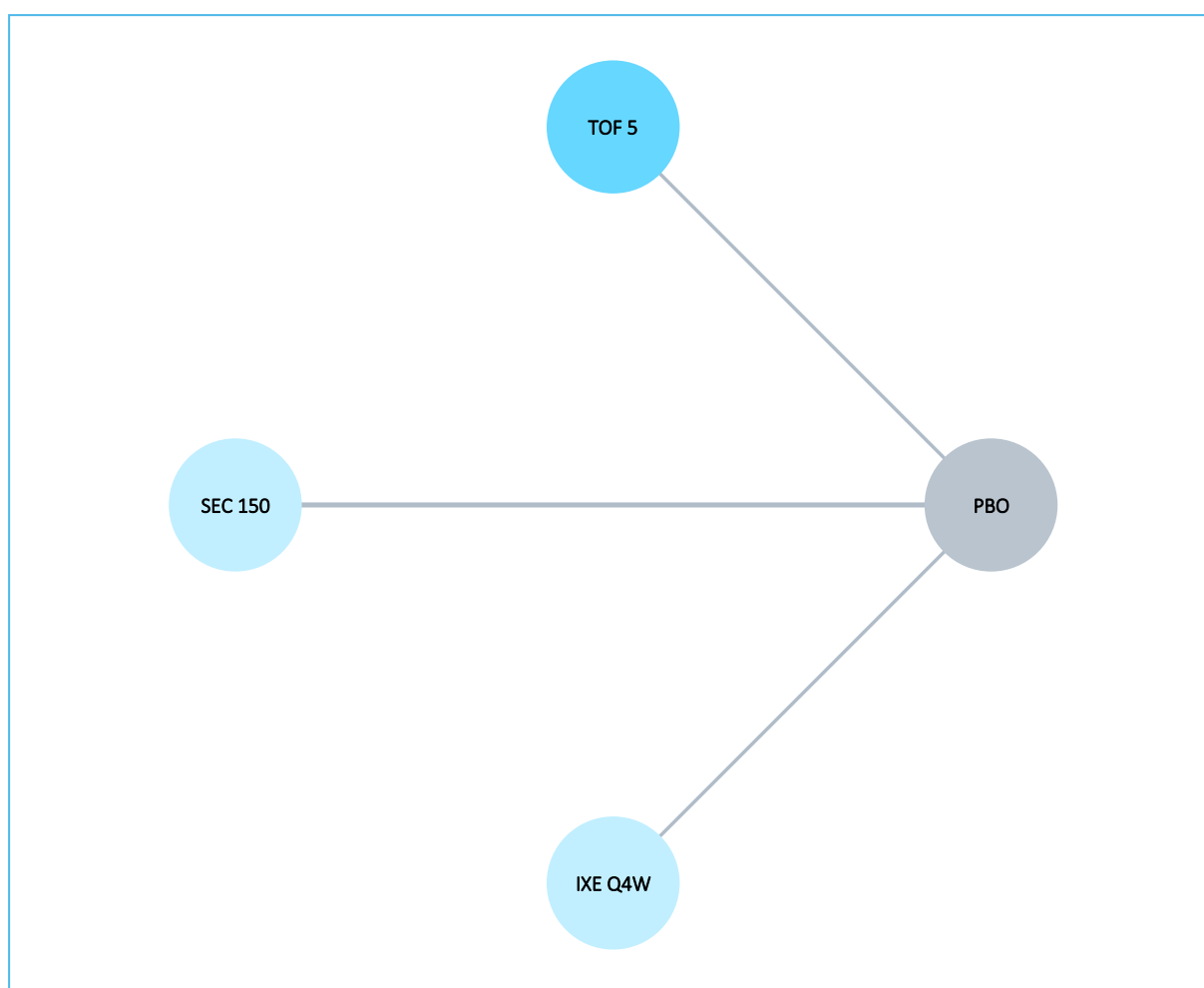


Tabela poniżej przedstawia dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego odpowiedzi ASAS40 w populacji chorych opornych na wcześniejsze leczenie.

Tabela 76. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS40, choroby oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Badanie	Ramię	n/N (%)
Deodhar 2021	TOF 5	8/31 (25,8%)
	PBO	2/31 (6,5%)
MEASURE 2	SEC 150	7/28 (25,0%)
	PBO	0/29 (0,0%)
MEASURE 4	SEC 150	11/31 (35,5%)
	PBO	8/34 (23,5%)
MEASURE 5	SEC 150	32/65 (49,2%)
	PBO	4/31 (12,9%)
COAST-W	PBO	13/104 (12,5%)
	IXE Q4W	29/114 (25,4%)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach preferowano model efektów losowych, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu.

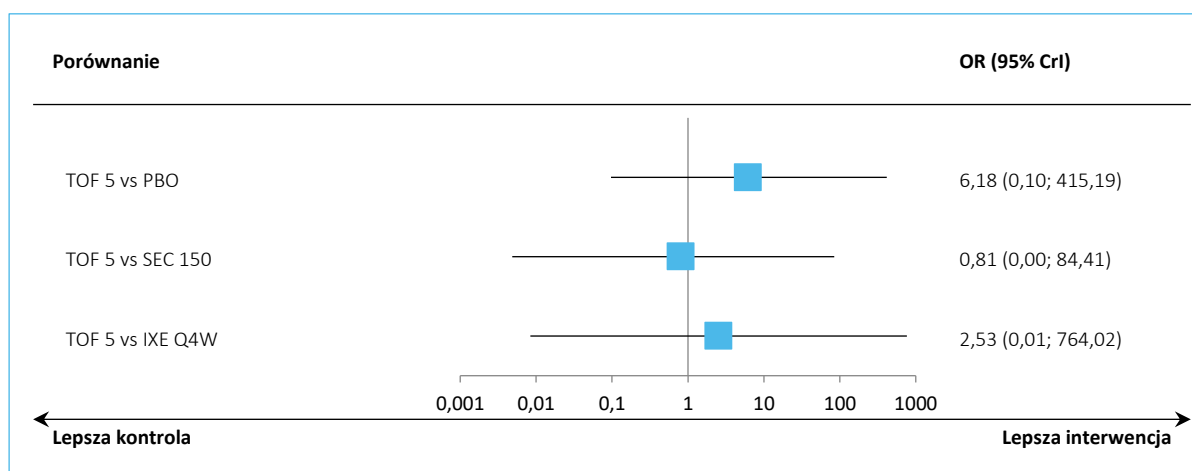
Tabela 77. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS40, choroby oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 22,983	Model random DIC = 20,013
TOF 5 vs PBO	6,23 (1,22; 46,47)	6,18 (0,10; 415,19)
TOF 5 vs SEC 150	1,35 (0,22; 11,31)	0,81 (0,00; 84,41)
TOF 5 vs IXE Q4W	2,55 (0,42; 21,29)	2,53 (0,01; 764,02)

W porównaniu pośrednim obserwowano podobną szansę uzyskania odpowiedzi ASAS40 podczas terapii tofacytynibem oraz pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w ocenie, co świadczyło o podobnej efektywności ocenianych terapii.

Wyniki porównania tofacytynibu z pozostałymi interwencjami (model *random*) podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 56. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS40, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



W tabeli poniżej podsumowano porównanie ocenianych interwencji (kolumny vs wiersze), uszeregowanych dodatkowo wraz z malejącym rankingiem skuteczności.

Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS40, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

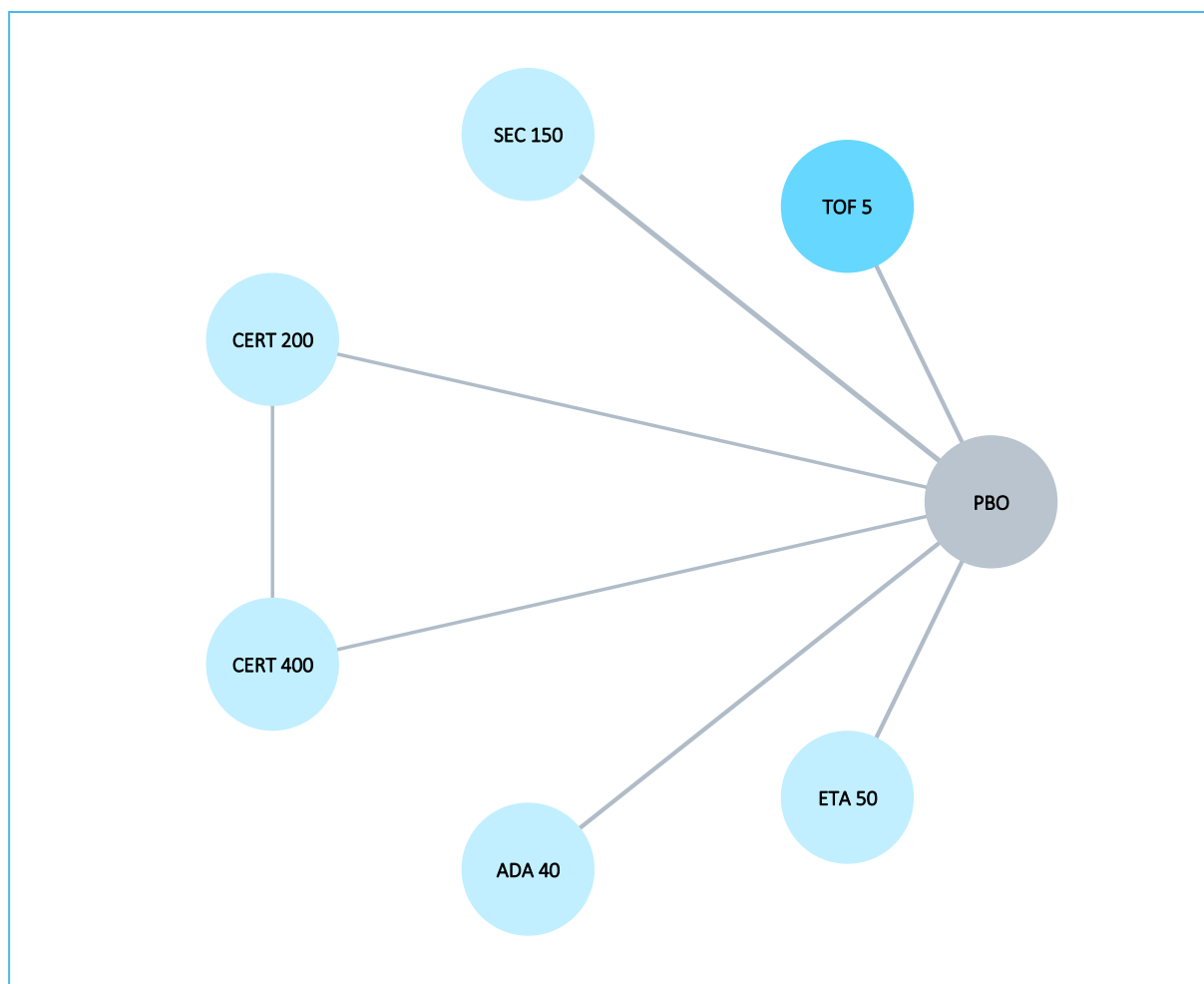
SEC 150			
1,24 (0,01; 206,29)	TOF 5		
3,13 (0,04; 418,15)	2,53 (0,01; 764,02)	IXE Q4W	
7,65 (0,82; 125,72)	6,18 (0,10; 415,19)	2,44 (0,05; 120,11)	PBO
SUCRA			
74,2%	66,1%	44,6%	15,0%

6.3.3 ASAS5/6 – co najmniej 20% poprawa w ≥ 5 z 6 domen

6.3.3.1 Populacja ogółem

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, którą tworzyły oceniane interwencje w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim dla szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie ASAS5/6. Z uwagi na dostępność danych, dla tego punktu końcowego nie udało się przeprowadzić porównania z golimumabem, upadacetynybem, iksekizumabem oraz infliksymabem.

Wykres 57. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASAS5/6, populacja ogółem.



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego szansy uzyskania odpowiedzi ASAS5/6 (liczbę oraz odsetek pacjentów uzyskujących taką odpowiedź) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 79. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, populacja ogółem.

Badanie	Ramię	n/N (%)
Van der Heijde 2017	TOF 5	26/52 (50,0%)
	PBO	8/51 (15,7%)
Deodhar 2021	TOF 5	58/133 (43,6%)
	PBO	10/136 (7,4%)
MEASURE 2	SEC 150	31/72 (43,1%)
	PBO	6/74 (8,1%)
MEASURE 4	SEC 150	43/116 (37,1%)
	PBO	34/117 (29,1%)
MEASURE 5	SEC 150	144/305 (47,2%)

Badanie	Ramię	n/N (%)
RAPID-axSpA	PBO	27/153 (17,6%)
	CERT 200	31/65 (47,7%)
	CERT 400	20/56 (35,7%)
ATLAS	PBO	5/57 (8,8%)
	ADA 40	101/208 (48,6%)
Huang 2014	PBO	14/107 (13,1%)
	ADA 40	128/229 (55,9%)
ASCEND	PBO	14/115 (12,2%)
	ETA 50	172/379 (45,4%)
van der Heijde 2006a	PBO	40/187 (21,4%)
	ETA 50	217/305 (71,1%)
	PBO	14/51 (27,5%)

Wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. W porównaniu obu wykorzystanych modeli statystycznych, model efektów losowych (*random*) charakteryzował się wyraźnie mniejszą wartością parametru DIC (41,776 vs 51,610), dlatego został wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

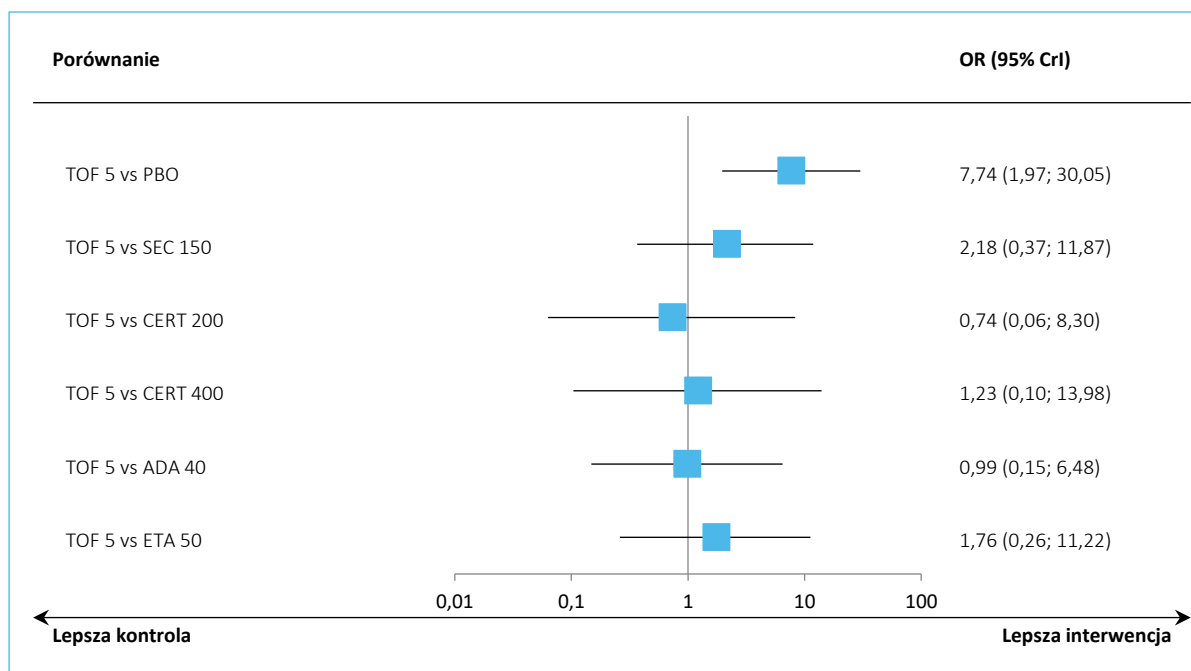
Tabela 80. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, populacja ogółem.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 51,610	Model random DIC = 41,776
TOF 5 vs PBO	8,14 (4,67; 14,70)	7,74 (1,97; 30,05)
TOF 5 vs SEC 150	2,52 (1,31; 4,93)	2,18 (0,37; 11,87)
TOF 5 vs CERT 200	0,78 (0,22; 2,53)	0,74 (0,06; 8,30)
TOF 5 vs CERT 400	1,29 (0,35; 4,32)	1,23 (0,10; 13,98)
TOF 5 vs ADA 40	1,04 (0,51; 2,17)	0,99 (0,15; 6,48)
TOF 5 vs ETA 50	2,12 (1,09; 4,19)	1,76 (0,26; 11,22)

W ramach modelu efektów losowych (*random*), wybranego jako lepiej dopasowującego analizowane dane, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania odpowiedzi ASA5/6 pomiędzy tofacytnibem, a pozostałymi aktywnymi terapiami.

Wyniki modelu efektów losowych zostały podsumowane na wykresie poniżej.

Wykres 58. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, populacja ogółem.



Wyniki porównania pośredniego dla każdej z ocenianych w nim interwencji, uszeregowanych wraz z malejącym rankingiem skuteczności, podsumowano w tabeli poniżej. Wielkość efektu prezentowana w komórkach tabeli dotyczy porównania interwencji określonej daną kolumną, względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 81. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS5/6, populacja ogółem.

CERT 200									
1,34 (0,12; 15,17)	ADA 40								
1,35 (0,12; 15,88)	1,01 (0,15; 6,74)	TOF 5							
1,66 (0,25; 10,96)	1,24 (0,11; 13,75)	1,23 (0,10; 13,98)	CERT 400						
2,37 (0,21; 26,11)	1,78 (0,27; 10,98)	1,76 (0,26; 11,22)	1,43 (0,13; 15,87)	ETA 50					
2,93 (0,29; 28,72)	2,19 (0,39; 11,55)	2,18 (0,37; 11,87)	1,77 (0,17; 17,41)	1,24 (0,23; 6,55)	SEC 150				
10,41 (1,40; 80,73)	7,80 (2,11; 28,96)	7,74 (1,97; 30,05)	6,29 (0,83; 49,26)	4,39 (1,23; 16,39)	3,55 (1,26; 10,76)	PBO			
SUCRA									
76,5%	68,6%	68,1%	56,8%	43,9%	34,6%	1,5%			

6.3.3.2 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie

Sieć zależności pomiędzy interwencjami w wariancie analizy w populacji chorych wcześniej nieleczonych prezentowała się tak samo jak dla oceny w ogólnej populacji – z sieci nie wykluczono żadnego badania, zmieniono tylko wykorzystane dane źródłowe. Zostały one podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 82. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Badanie	Ramię	n/N (%)
Van der Heijde 2017	TOF 5	26/52 (50,0%)
	PBO	8/51 (15,7%)
MEASURE 2	SEC 150	22/44 (50,0%)
	PBO	6/45 (13,3%)
MEASURE 4	SEC 150	32/85 (37,6%)
	PBO	25/83 (30,1%)
MEASURE 5	SEC 150	111/240 (46,3%)
	PBO	24/122 (19,7%)
RAPID-axSpA	CERT 200	31/65 (47,7%)
	CERT 400	20/56 (35,7%)
	PBO	5/57 (8,8%)
ATLAS	ADA 40	101/208 (48,6%)
	PBO	14/107 (13,1%)
Huang 2014	ADA 40	128/229 (55,9%)
	PBO	14/115 (12,2%)
ASCEND	ETA 50	172/379 (45,4%)
	PBO	40/187 (21,4%)
van der Heijde 2006a	ETA 50	217/305 (71,1%)
	PBO	14/51 (27,5%)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC dla modelu *random*, był on preferowanym modelem obliczeń.

Tabela 83. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

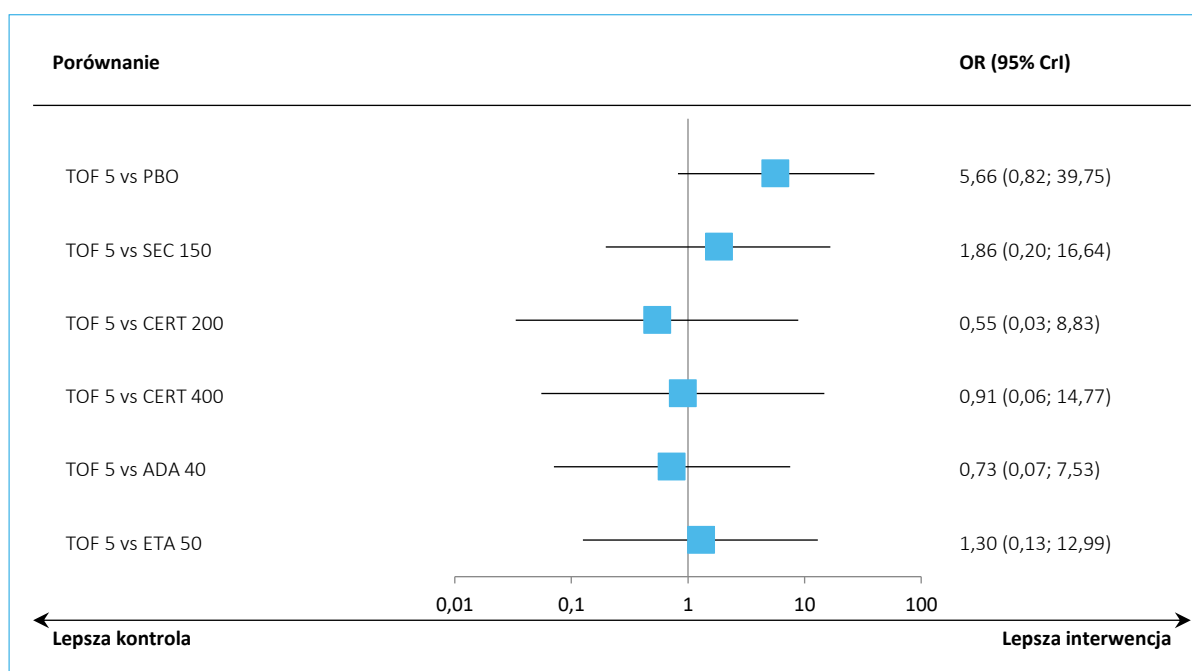
Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 42,603	Model random DIC = 38,248
TOF 5 vs PBO	5,67 (2,26; 15,16)	5,66 (0,82; 39,75)
TOF 5 vs SEC 150	1,97 (0,73; 5,61)	1,86 (0,20; 16,64)

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 42,603	Model random DIC = 38,248
TOF 5 vs CERT 200	0,54 (0,12; 2,23)	0,55 (0,03; 8,83)
TOF 5 vs CERT 400	0,90 (0,20; 3,79)	0,91 (0,06; 14,77)
TOF 5 vs ADA 40	0,73 (0,26; 2,13)	0,73 (0,07; 7,53)
TOF 5 vs ETA 50	1,47 (0,55; 4,18)	1,30 (0,13; 12,99)

Podobnie jak w ocenie całej analizowanej populacji, w porównaniu pośrednim nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla tofacytynibu względem pozostałych aktywnych interwencji uwzględnionych w porównaniu.

Wyniki dla porównania tofacytynibu z pozostałymi interwencjami porównania pośredniego (model *random*) podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 59. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.



W tabeli poniżej zebrano wyniki porównania poszczególnych interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim, uszeregowanych wraz z malejącym rankingiem skuteczności.

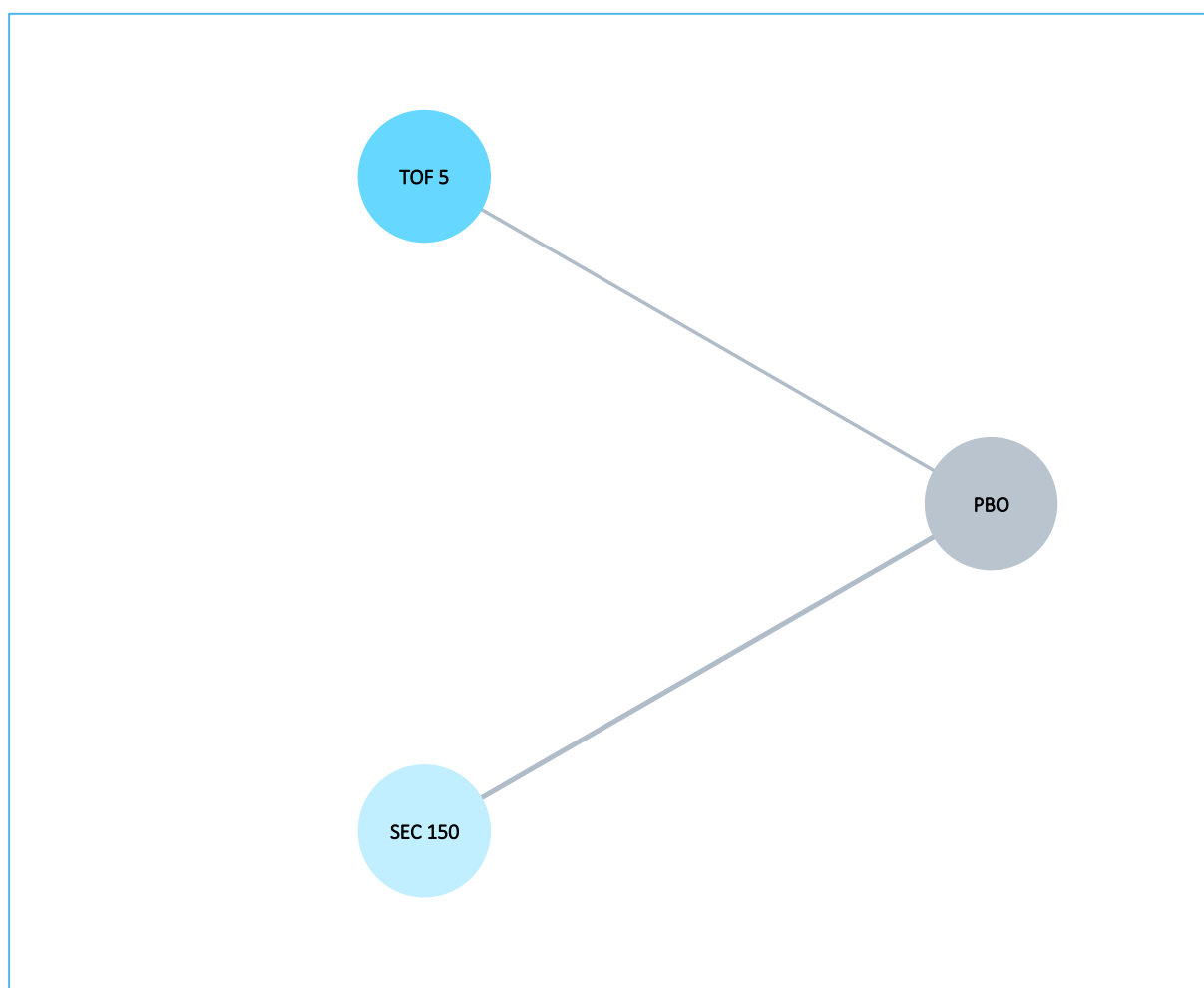
Tabela 84. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS5/6, choroby wcześniej nieleczeni biologicznie.

CERT 200							
1,33 (0,12; 14,71)	ADA 40						
1,66 (0,26; 10,71)	1,25 (0,11; 13,37)	CERT 400					
1,83 (0,11; 30,03)	1,38 (0,13; 14,12)	1,10 (0,07; 18,11)	TOF 5				
2,38 (0,22; 25,35)	1,79 (0,28; 10,73)	1,44 (0,13; 15,37)	1,30 (0,13; 12,99)	ETA 50			
3,40 (0,35; 32,84)	2,56 (0,46; 13,34)	2,05 (0,21; 19,93)	1,86 (0,20; 16,64)	1,43 (0,27; 7,53)	SEC 150		
10,35 (1,43; 79,15)	7,79 (2,14; 28,39)	6,25 (0,85; 48,22)	5,66 (0,82; 39,75)	4,35 (1,25; 16,07)	3,05 (1,08; 9,27)	PBO	
SUCRA							
79,1%	71,9%	59,5%	57,8%	47,2%	32,3%	2,0%	

6.3.3.3 Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje – w ocenie odpowiedzi ASAS5/6 w podgrupie chorych opornych na wcześniejsze leczenie udało się stworzyć jedynie porównanie z sekukinumabem przez placebo, wykorzystując dane z badań *Deodhar 2021* oraz *MEASURE 2*, *MEASURE 4* oraz *MEASURE 5*.

Wykres 60. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASAS5/6, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 85. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Badanie	Ramię	n/N (%)
Deodhar 2021	TOF 5	7/31 (22,6%)
	PBO	1/31 (3,2%)
MEASURE 2	SEC 150	9/28 (32,1%)
	PBO	0/29 (0,0%)
MEASURE 4	SEC 150	11/31 (35,5%)
	PBO	9/34 (26,5%)
MEASURE 5	SEC 150	33/65 (50,8%)
	PBO	3/31 (9,7%)

Wyniki porównania pośredniego zamieszczono w tabeli poniżej. Wskaźnik DIC dla modelu *random* był mniejszy w porównaniu z modelem *fixed*, ale z uwagi na bardzo szerokie przedziały wiarygodności obserwowane w tym modelu jako preferowany wybrano model *fixed*.

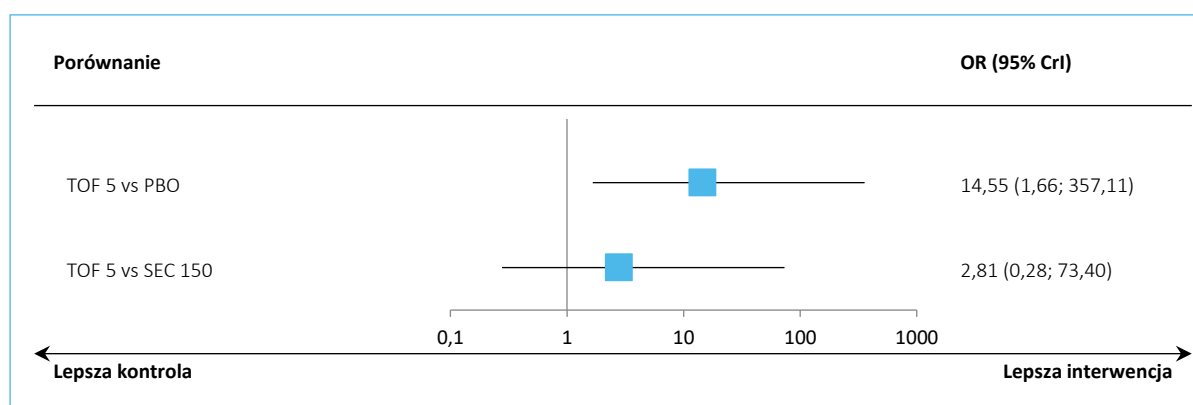
Tabela 86. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 22,610	Model random DIC = 15,876
TOF 5 vs PBO	14,55 (1,66; 357,11)	14,48 (0,09; 3 051,71)
TOF 5 vs SEC 150	2,81 (0,28; 73,40)	1,37 (0,00; 488,55)

W porównaniu tofacytynibu z sekukinumabem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania odpowiedzi ASAS5/6, co było podobną obserwacją do tej w całej analizowanej populacji.

Wyniki porównania pośredniego (model *fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 61. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo w tabeli poniżej, szeregując oceniane interwencje według malejącego rankingu skuteczności. Porównania w komórkach tabeli dotyczyły interwencji określonej kolumną vs interwencja określona wierszem tabeli.

Tabela 87. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS5/6, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

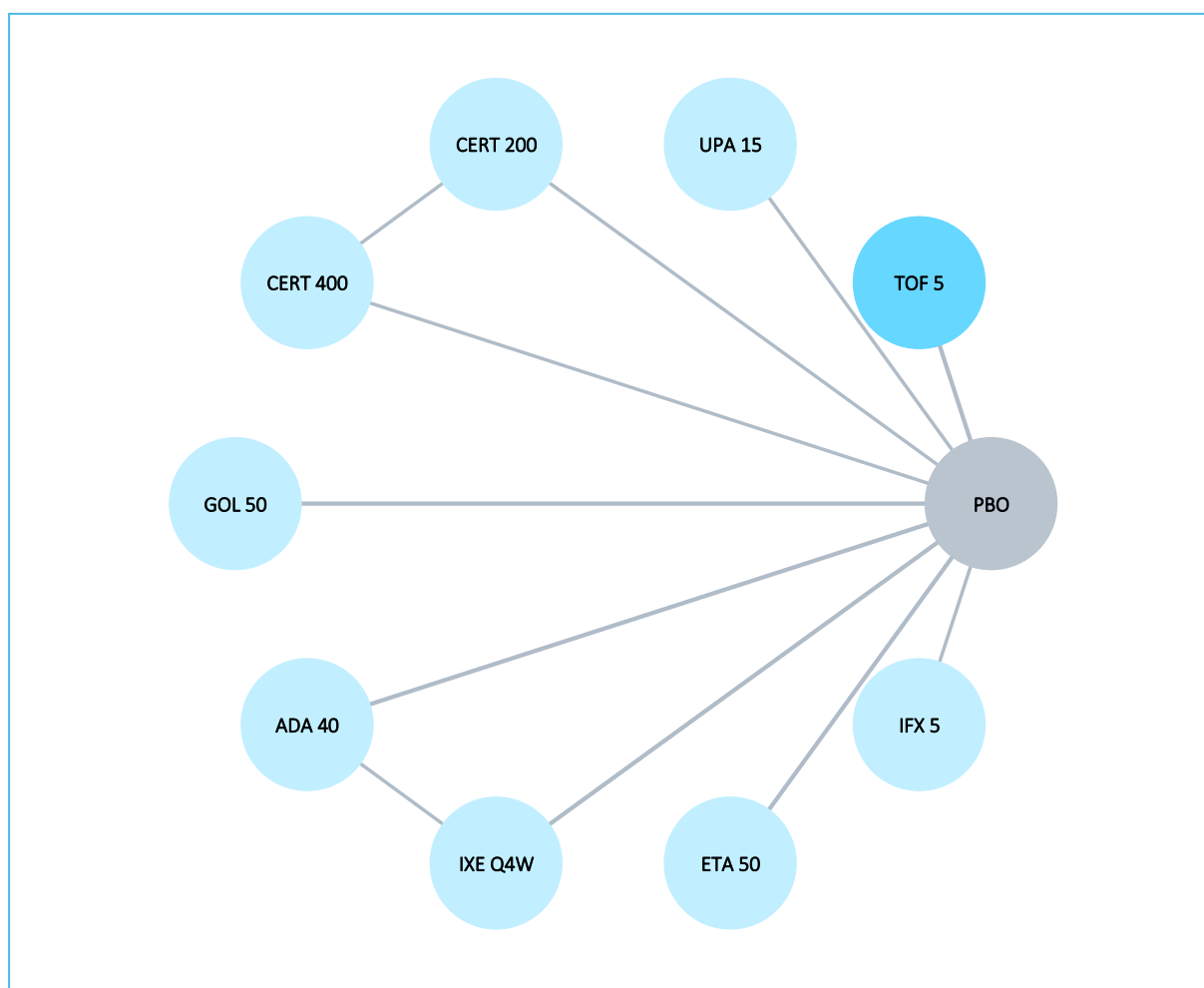
TOF 5		
2,81 (0,28; 73,40)	SEC 150	
14,55 (1,66; 357,11)	5,19 (2,55; 11,08)	PBO
SUCRA		
87,9%	61,9%	0,3%

6.3.4 BASDAI50 – co najmniej 50% poprawa w aktywności choroby

6.3.4.1 Populacja ogółem

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły badania oceniające szansę uzyskania przez pacjenta odpowiedzi BASDAI50, w populacji pacjentów z ZZSK, niezależnie od stosowanego wcześniej leczenia.

Wykres 62. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena BASDAI50, populacja ogółem.



Informacje o liczbie oraz odsetku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź BASDAI50 podczas terapii określoną interwencją w danym badaniu podsumowano w tabeli poniżej. Dane te zostały bezpośrednio wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego.

Tabela 88. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASDAI50, populacja ogółem.

Badanie	Ramię	n/N (%)
Van der Heijde 2017	TOF 5	22/52 (42,3%)
	PBO	12/51 (23,5%)
Deodhar 2021	TOF 5	57/133 (42,9%)
	PBO	24/136 (17,6%)
SELECT-AXIS1	UPA 15	42/93 (45,2%)
	PBO	22/94 (23,4%)
RAPID-axSpA	CERT 200	27/65 (41,5%)

Badanie	Ramię	n/N (%)
	CERT 400	23/56 (41,1%)
	PBO	6/57 (10,5%)
<i>Bao 2014</i>	GOL 50	37/108 (34,3%)
	PBO	11/105 (10,5%)
<i>GO-RAISE</i>	GOL 50	63/138 (45,7%)
	PBO	12/78 (15,4%)
<i>Huang 2014</i>	ADA 40	114/229 (49,8%)
	PBO	19/115 (16,5%)
<i>COAST-V</i>	ADA 40	29/90 (32,2%)
	IXE Q4W	34/81 (42,0%)
	PBO	15/87 (17,2%)
<i>COAST-W</i>	IXE Q4W	25/28 (89,3%)
	PBO	10/93 (10,8%)
<i>ASCEND</i>	ETA 50	125/190 (65,8%)
	PBO	41/97 (42,3%)
<i>van der Heijde 2006a</i>	ETA 50	180/305 (59,0%)
	PBO	10/51 (19,6%)
<i>Braun 2002</i>	IFX 5	19/35 (54,3%)
	PBO	3/34 (8,8%)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na fakt, że wartość wskaźnika DIC była wyraźnie niższa (52,627 vs 64,325) w przypadku modelu efektów losowych (*random*), wybrano go jako lepiej dopasowującego analizowane dane.

Tabela 89. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI50, populacja ogółem.

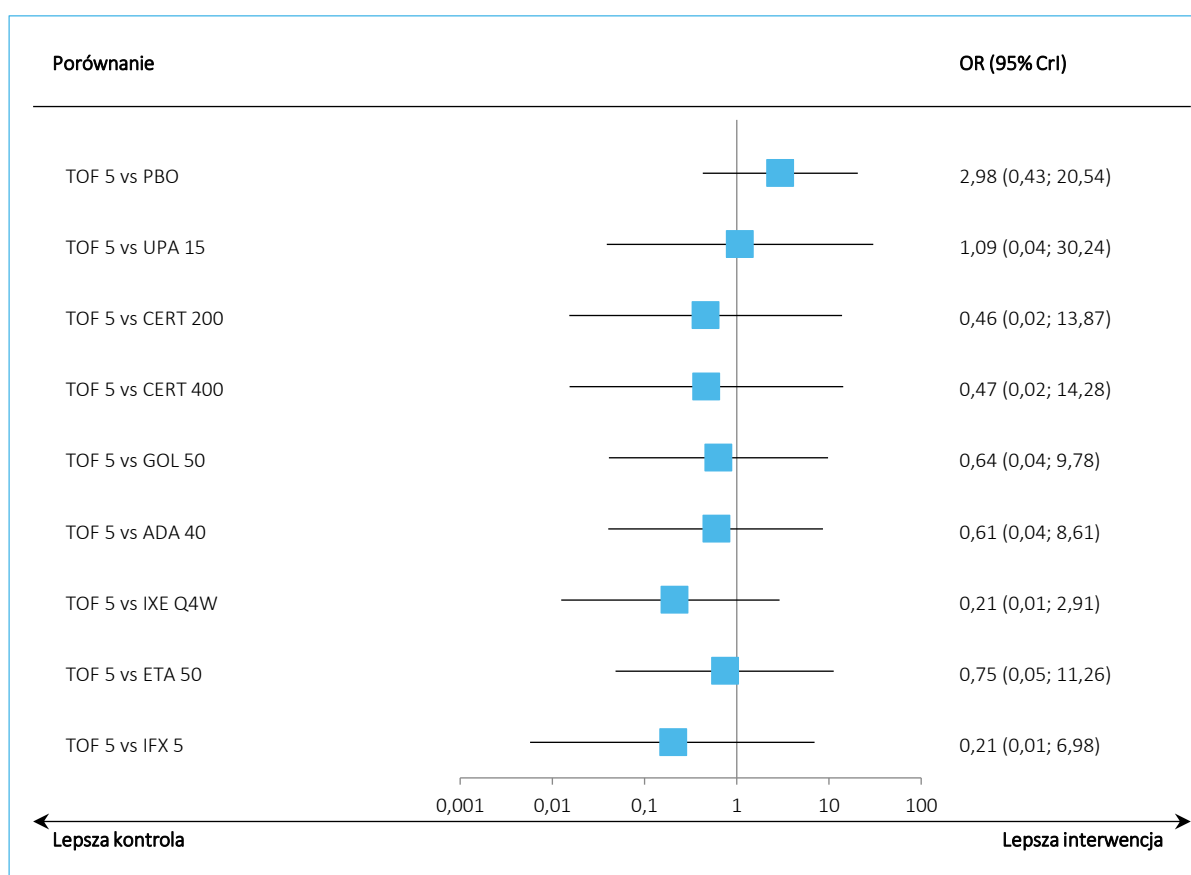
Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 64,325	Model random DIC = 52,627
TOF 5 vs PBO	3,16 (1,99; 5,08)	2,98 (0,43; 20,54)
TOF 5 vs UPA 15	1,16 (0,52; 2,53)	1,09 (0,04; 30,24)
TOF 5 vs CERT 200	0,49 (0,15; 1,43)	0,46 (0,02; 13,87)
TOF 5 vs CERT 400	0,50 (0,15; 1,49)	0,47 (0,02; 14,28)
TOF 5 vs GOL 50	0,68 (0,34; 1,36)	0,64 (0,04; 9,78)
TOF 5 vs ADA 40	0,65 (0,34; 1,24)	0,61 (0,04; 8,61)
TOF 5 vs IXE Q4W	0,32 (0,16; 0,66)	0,21 (0,01; 2,91)
TOF 5 vs ETA 50	0,90 (0,48; 1,67)	0,75 (0,05; 11,26)

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 64,325	Model random DIC = 52,627
TOF 5 vs IFX 5	0,22 (0,04; 0,90)	0,21 (0,01; 6,98)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami ocenianymi w ramach porównania pośredniego w zakresie szansy uzyskania odpowiedzi BASDAI50.

Wyniki obliczeń w modelu efektów losowych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 63. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS20, populacja ogółem.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla interwencji uszeregowanych według malejącego rankingu skuteczności klinicznej. Wynik w danej komórce na przecięciu kolumny i wiersza odpowiadał porównaniu interwencji określonej w kolumnie z interwencją określoną w wierszu.

Tabela 90. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASDAI50, populacja ogółem.

ETA 50																				
1,33 (0,09; 20,64)	TOF 5																			
0,62 (0,02; 19,06)	0,47 (0,02; 14,28)	CERT 400																		
0,85 (0,06; 13,03)	0,64 (0,04; 9,78)	1,36 (0,04; 40,93)	GOL 50																	
0,28 (0,02; 3,87)	0,21 (0,01; 2,91)	0,45 (0,01; 12,53)	0,33 (0,02; 4,61)	IXE Q4W																
0,81 (0,06; 11,57)	0,61 (0,04; 8,61)	1,29 (0,04; 37,13)	0,95 (0,06; 13,57)	2,85 (0,33; 29,18)	ADA 40															
0,27 (0,01; 9,30)	0,21 (0,01; 6,98)	0,44 (0,01; 26,16)	0,32 (0,01; 11,04)	0,97 (0,03; 35,77)	0,34 (0,01; 11,29)	IFX 5														
1,45 (0,05; 40,97)	1,09 (0,04; 30,24)	2,32 (0,05; 116,49)	1,71 (0,06; 47,52)	5,12 (0,21; 156,82)	1,79 (0,07; 48,98)	5,28 (0,10; 301,03)	UPA 15													
0,61 (0,02; 18,47)	0,46 (0,02; 13,87)	0,98 (0,06; 15,09)	0,72 (0,02; 21,76)	2,17 (0,08; 72,25)	0,76 (0,03; 22,57)	2,24 (0,04; 137,04)	0,42 (0,01; 20,91)	CERT 200												
3,95 (0,59; 27,19)	2,98 (0,43; 20,54)	6,34 (0,38; 106,83)	4,67 (0,68; 32,46)	13,99 (2,27; 105,69)	4,90 (0,78; 32,34)	14,44 (0,76; 294,18)	2,73 (0,18; 40,90)	6,45 (0,39; 106,87)	PBO											
SUCRA																				
80,9%	76,5%	58,9%	58,4%	51,4%	50,5%	45,0%	36,5%	35,4%	6,6%											

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.4.2 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie

W ocenie odpowiedzi BASDAI50 wśród pacjentów wcześniej nieleczonych, sieć porównania pośredniego prezentowała się analogicznie jak w analizie populacji ogółem – z sieci usunięto tylko jedno badanie, *COAST-W*, ale z uwagi na fakt obecności w sieci innych badań oceniających iksekizumab, jej struktura nie uległa zmianie. Dane wyjściowe w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 91. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASDAI50, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Badanie	Ramię	n/N (%)
<i>Van der Heijde 2017</i>	TOF 5	22/52 (42,3%)
	PBO	12/51 (23,5%)
<i>Deodhar 2021</i>	TOF 5	48/102 (47,1%)
	PBO	21/105 (20,0%)
<i>SELECT-AXIS1</i>	UPA 15	42/93 (45,2%)
	PBO	22/94 (23,4%)
<i>RAPID-axSpA</i>	CERT 200	27/65 (41,5%)
	CERT 400	23/56 (41,1%)
	PBO	6/57 (10,5%)
<i>Bao 2014</i>	GOL 50	37/108 (34,3%)
	PBO	11/105 (10,5%)
<i>GO-RAISE</i>	GOL 50	63/138 (45,7%)
	PBO	12/78 (15,4%)
<i>Huang 2014</i>	ADA 40	114/229 (49,8%)
	PBO	19/115 (16,5%)
<i>COAST-V</i>	ADA 40	29/90 (32,2%)
	IXE Q4W	34/81 (42,0%)
	PBO	15/87 (17,2%)
<i>ASCEND</i>	ETA 50	125/190 (65,8%)
	PBO	41/97 (42,3%)
<i>van der Heijde 2006a</i>	ETA 50	180/305 (59,0%)
	PBO	10/51 (19,6%)
<i>Braun 2002</i>	IFX 5	19/35 (54,3%)
	PBO	3/34 (8,8%)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na zbliżone wartości parametru DIC, w obliczeniach przyjęto model *fixed* jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

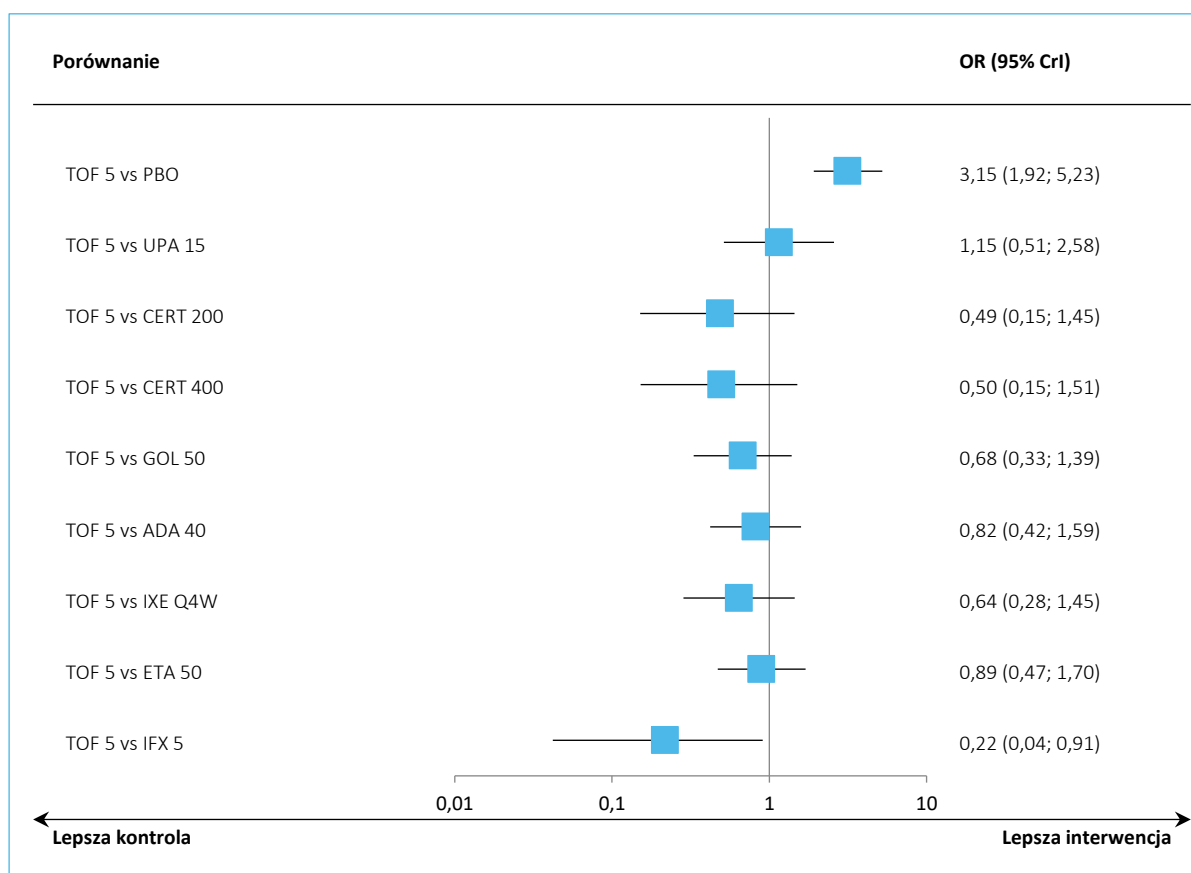
Tabela 92. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI50, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 47,172	<u>Model random</u> DIC = 47,110
TOF 5 vs PBO	3,15 (1,92; 5,23)	3,05 (1,08; 8,48)
TOF 5 vs UPA 15	1,15 (0,51; 2,58)	1,12 (0,19; 6,37)
TOF 5 vs CERT 200	0,49 (0,15; 1,45)	0,47 (0,07; 3,10)
TOF 5 vs CERT 400	0,50 (0,15; 1,51)	0,48 (0,07; 3,18)
TOF 5 vs GOL 50	0,68 (0,33; 1,39)	0,65 (0,15; 2,77)
TOF 5 vs ADA 40	0,82 (0,42; 1,59)	0,85 (0,20; 3,64)
TOF 5 vs IXE Q4W	0,64 (0,28; 1,45)	0,67 (0,13; 3,72)
TOF 5 vs ETA 50	0,89 (0,47; 1,70)	0,81 (0,18; 3,22)
TOF 5 vs IFX 5	0,22 (0,04; 0,91)	0,21 (0,02; 1,70)

W większości porównań nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy tofacytynibem, a ocenianymi interwencjami – wyjątek stanowiło porównanie z infliksymabem, gdzie odnotowano istotne zmniejszenie szansy uzyskania odpowiedzi BASDAI50: OR = 0,22 (95% CrI: 0,04; 0,91).

Wyniki porównania pośredniego (model *fixed*) podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 64. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI50, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.



W tabeli poniżej podsumowano z kolei wyniki porównania pośredniego dla wszystkich ocenianych interwencji, uszeregowanych według malejącego rankingu skuteczności.

Tabela 93. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASDAI50, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

TOF 5											
0,50 (0,15; 1,51)	CERT 400										
0,68 (0,33; 1,39)	1,37 (0,45; 4,48)	GOL 50									
0,89 (0,47; 1,70)	1,80 (0,62; 5,68)	1,31 (0,69; 2,53)	ETA 50								
0,82 (0,42; 1,59)	1,65 (0,56; 5,25)	1,20 (0,62; 2,37)	0,92 (0,51; 1,65)	ADA 40							
0,64 (0,28; 1,45)	1,29 (0,40; 4,51)	0,95 (0,42; 2,15)	0,72 (0,34; 1,53)	0,79 (0,44; 1,41)	IXE Q4W						
0,22 (0,04; 0,91)	0,44 (0,07; 2,43)	0,32 (0,06; 1,34)	0,24 (0,05; 0,97)	0,27 (0,05; 1,08)	0,34 (0,06; 1,50)	IFX 5					
1,15 (0,51; 2,58)	2,32 (0,72; 8,03)	1,70 (0,75; 3,84)	1,29 (0,61; 2,72)	1,41 (0,65; 3,03)	1,79 (0,73; 4,41)	5,30 (1,20; 28,52)	UPA 15				
0,49 (0,15; 1,45)	0,98 (0,47; 2,04)	0,72 (0,22; 2,14)	0,55 (0,18; 1,55)	0,60 (0,19; 1,71)	0,76 (0,22; 2,42)	2,24 (0,41; 14,11)	0,42 (0,12; 1,34)	CERT 200			
3,15 (1,92; 5,23)	6,33 (2,38; 18,67)	4,63 (2,81; 7,83)	3,53 (2,37; 5,29)	3,85 (2,50; 5,99)	4,90 (2,59; 9,34)	14,46 (3,83; 69,97)	2,73 (1,46; 5,18)	6,46 (2,48; 18,69)	PBO		
SUCRA											
93,4%	73,4%	72,0%	62,9%	59,4%	45,0%	38,6%	31,1%	24,2%	0,0%		

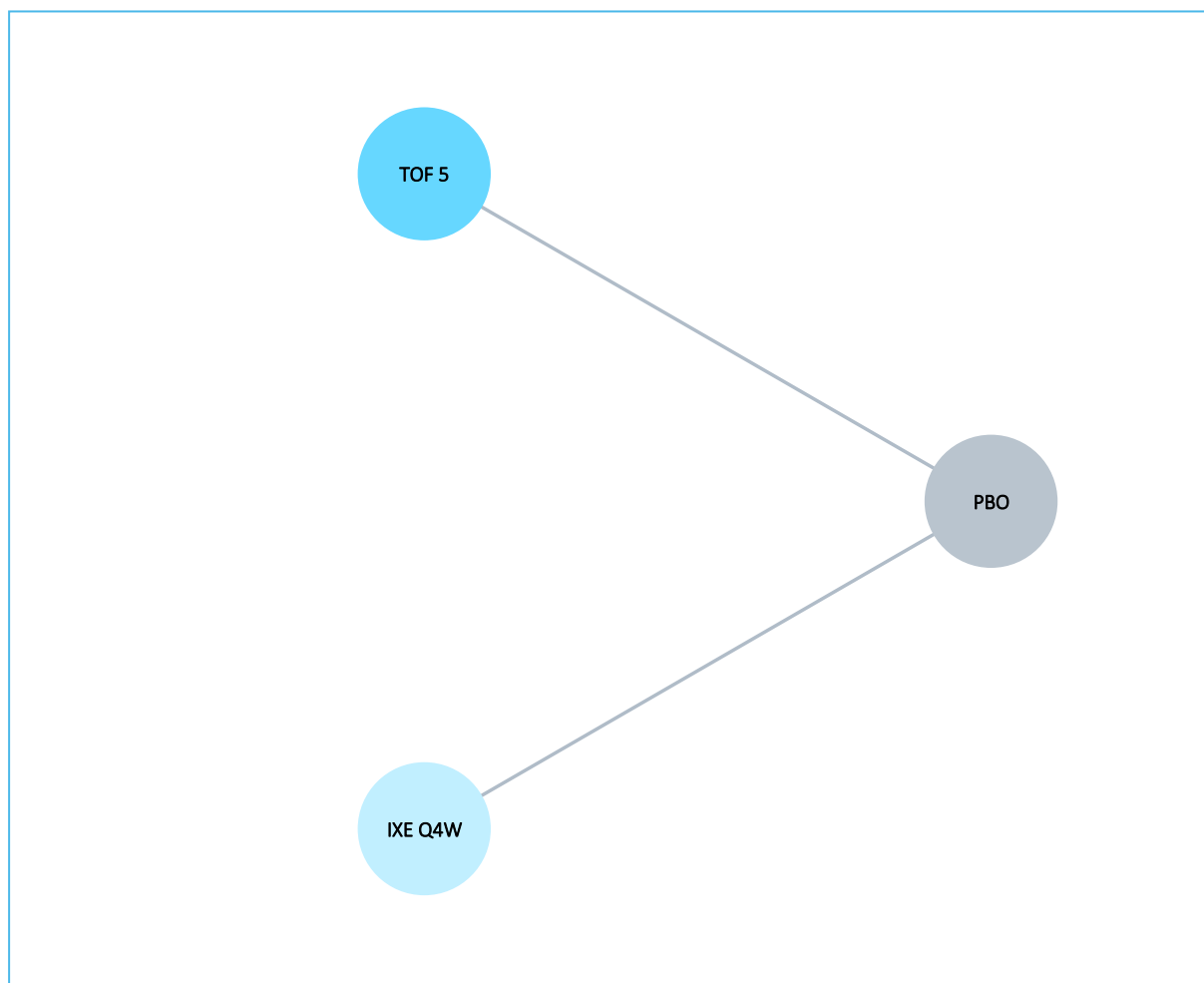
Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.4.3 Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNF α

Sieć zależności interwencji uwzględnionych w ocenie szansy uzyskania odpowiedzi BASDAI50 podsumowano na wykresie poniżej – dostępność danych dla populacji chorych opornych na wcześniejsze leczenie dla tego punktu końcowego pozwoliła na porównanie tofacytynibu jedynie z iksekizumabem, przez placebo.

Wykres 65. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena BASDAI50, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNF α .



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 94. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASDAI50, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNF α .

Badanie	Ramię	n/N (%)
Deodhar 2021	TOF 5	9/31 (29,0%)
	PBO	3/31 (9,7%)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Badanie	Ramię	n/N (%)
COAST-W	IXE Q4W	25/114 (21,9%)
	PBO	10/93 (10,8%)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Wskaźnik DIC był zbliżony w obu rozpatrywanych modelach statystycznych, dlatego przyjęto model *fixed* jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

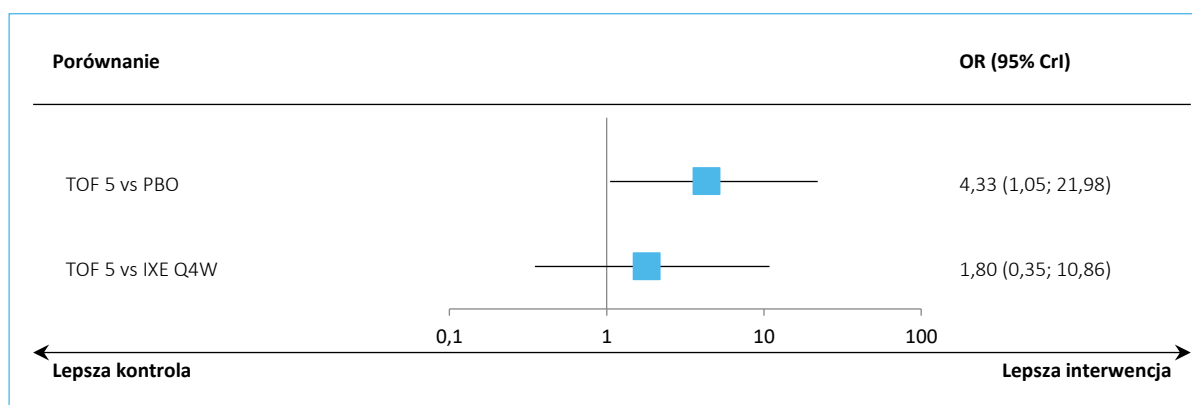
Tabela 95. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI50, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 8,184	Model random DIC = 8,165
TOF 5 vs PBO	4,33 (1,05; 21,98)	4,27 (0,56; 36,87)
TOF 5 vs IXE Q4W	1,80 (0,35; 10,86)	1,79 (0,13; 27,27)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu tofacytynibu oraz iksekizumabu w zakresie szansy uzyskania odpowiedzi BASDAI 50.

Wyniki porównania pośredniego (model *fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 66. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI50, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



Porównanie interwencji ocenianych w porównaniu pośrednim, uszeregowanych dodatkowo zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 96. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASDAI50, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

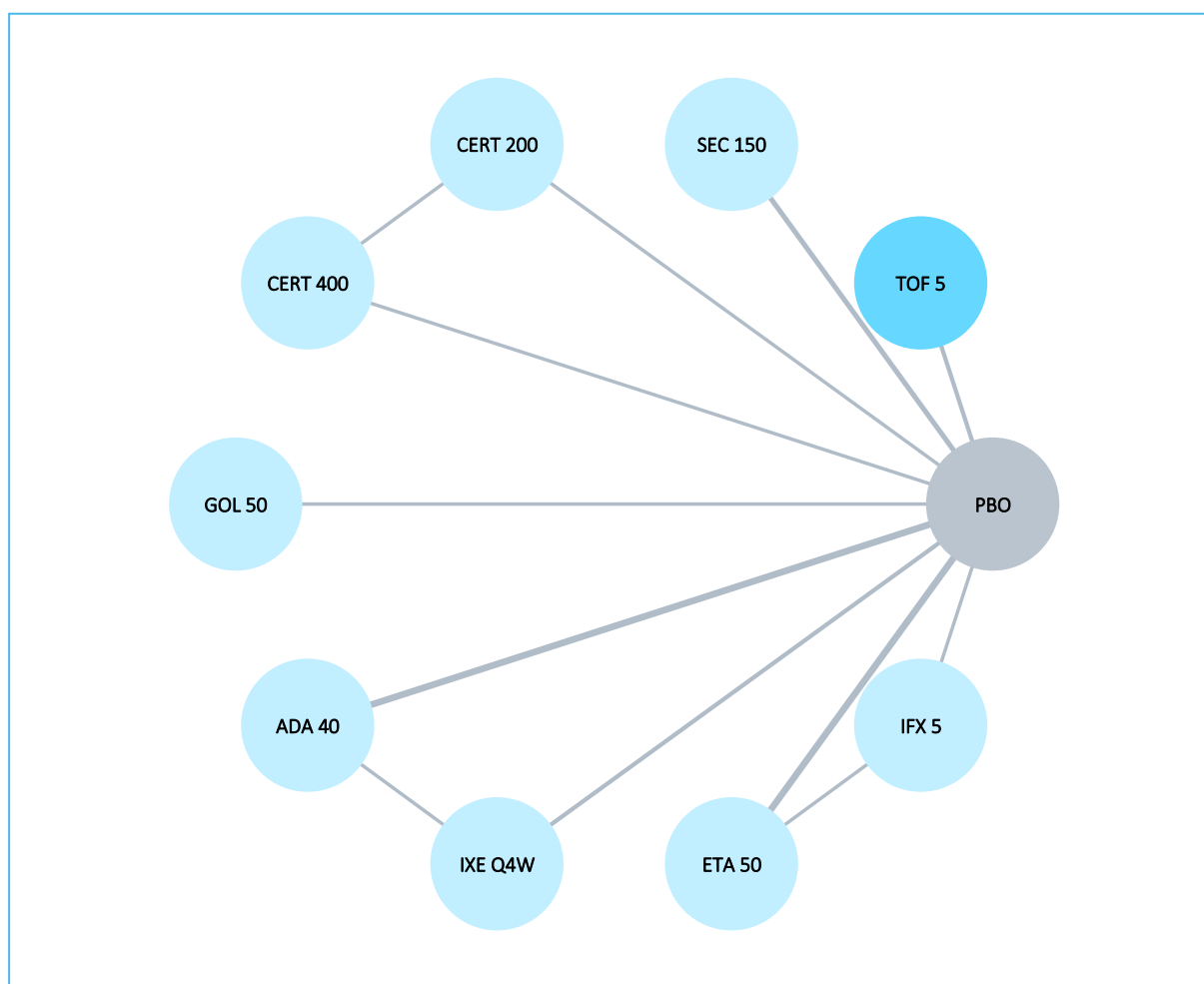
TOF 5		
1,80 (0,35; 10,86)	IXE Q4W	
4,33 (1,05; 21,98)	2,40 (1,10; 5,52)	PBO
SUCRA		
86,3%	61,9%	1,7%

6.3.5 BASDAI – zmiana aktywności choroby

6.3.5.1 Populacja ogółem

Wykres poniżej przedstawia zależności pomiędzy interwencjami w badaniach uwzględnionych w ocenie porównania pośredniego zmiany wartości skali BASDAI.

Wykres 67. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena BASDAI, populacja ogółem.



W obliczeniach porównania pośredniego wykorzystano jako dane wyjściowe informacje o średniej zmianie od wartości wyjściowej wyniku BASDAI, wraz z jej błędem standardowym – dane te, odnotowane w każdym z analizowanych badań, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 97. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS20.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
<i>Deodhar 2021</i>	TOF 5	129	-2,6 (0,18)
	PBO	131	-1,1 (0,17)
<i>Van der Heijde 2017</i>	TOF 5	52	-2,9 (0,30)
	PBO	51	-1,9 (0,30)
<i>MEASURE 2</i>	SEC 150	67	-2,2 (0,24)
	PBO	64	-1,0 (0,24)
<i>MEASURE 4</i>	SEC 150	116	-2,4 (0,20)
	PBO	117	-1,9 (0,20)
<i>MEASURE 5</i>	SEC 150	305	-2,8 (0,13)
	PBO	153	-1,5 (0,18)
<i>RAPID-axSpA</i>	CERT 200	65	-2,6 (0,29)
	CERT 400	56	-2,5 (0,28)
	PBO	57	-1,1 (0,23)
<i>GO-RAISE</i>	GOL 50	138	-3,0 (0,18)
	PBO	78	-0,8 (0,23)
<i>ATLAS</i>	ADA 40	208	-2,6 (0,20)
	PBO	107	-0,8 (0,20)
<i>Hu 2012</i>	ADA 40	26	-3,6 (0,42)
	PBO	20	-2,0 (0,45)
<i>Huang 2014</i>	ADA 40	229	-2,8 (0,13)
	PBO	115	-1,4 (0,18)
<i>Lambert 2007</i>	ADA 40	38	-2,0 (0,35)
	PBO	44	-0,6 (0,30)
<i>COAST-V</i>	ADA 40	90	-2,5 (0,21)
	IXE Q4W	81	-2,9 (0,22)
	PBO	87	-1,4 (0,22)
<i>COAST-W</i>	IXE Q4W	114	-2,2 (0,20)
	PBO	104	-0,9 (0,20)
<i>Barkham 2010</i>	ETA 50	20	-2,0 (0,51)
	PBO	20	-0,1 (0,51)
<i>Calin 2004</i>	ETA 50	45	-2,7 (0,32)

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
Gorman 2002	PBO	39	-0,9 (0,32)
	ETA 50	20	-2,3 (0,48)
	PBO	20	-0,1 (0,45)
ASCEND	ETA 50	379	-3,2 (0,11)
	PBO	187	-2,0 (0,15)
van der Heijde 2006a	ETA 50	305	-3,2 (0,12)
	PBO	51	-1,5 (0,28)
Braun 2002	IFX 5	34	-3,2 (0,37)
	PBO	35	-0,6 (0,34)
Giardina 2010	IFX 5	25	-1,2 (0,40)
	ETA 50	25	-3,4 (0,43)

Wyniki porównania pośredniego tofacytynibu z poszczególnymi komparatorami podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na zbliżone wartości wskaźnika DIC dla obu rozpatrywanych modeli statystycznych, preferowany był model efektów stałych (74,123 vs 74,278 dla modeli *fixed vs random*).

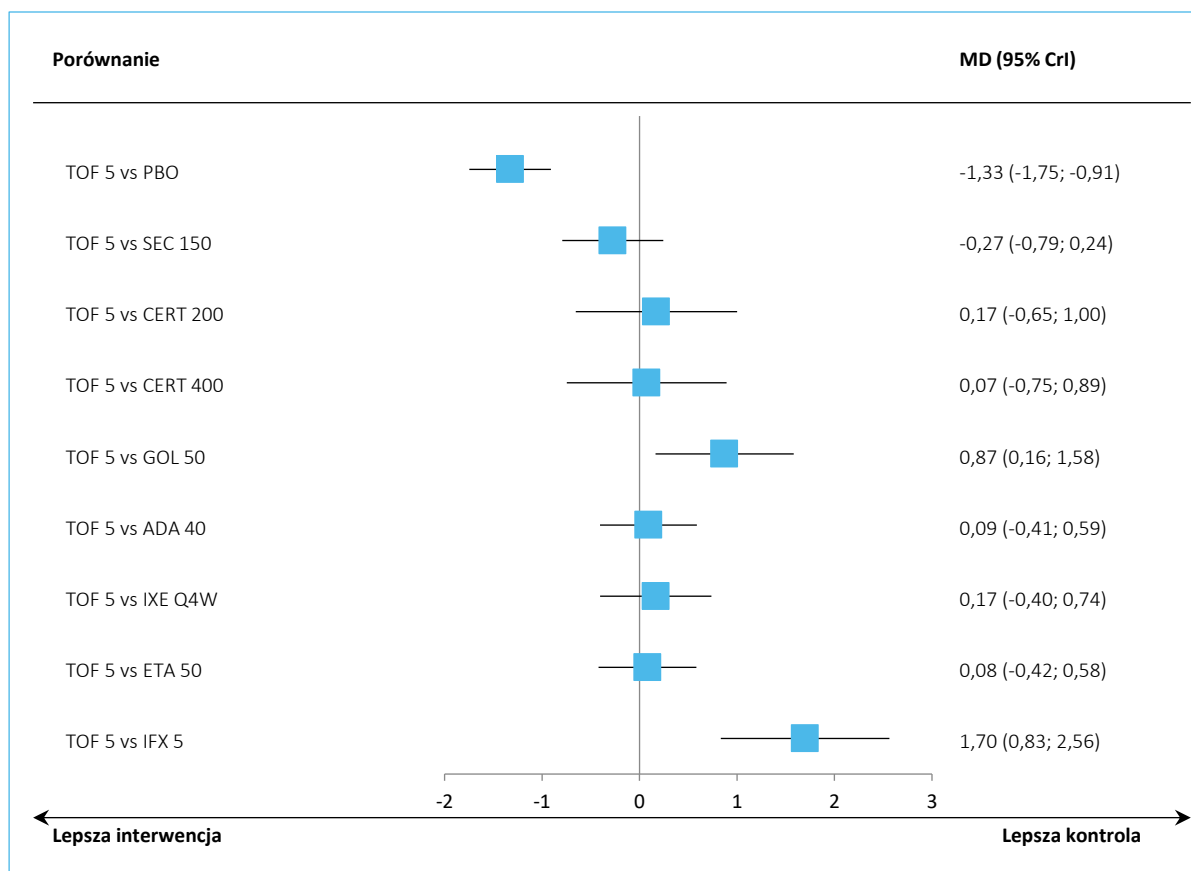
Tabela 98. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI, populacja ogółem.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 74,123	Model random DIC = 74,278
TOF 5 vs PBO	-1,33 (-1,75; -0,91)	-1,30 (-1,87; -0,70)
TOF 5 vs SEC 150	-0,27 (-0,79; 0,24)	-0,26 (-0,98; 0,48)
TOF 5 vs CERT 200	0,17 (-0,65; 1,00)	0,20 (-0,85; 1,27)
TOF 5 vs CERT 400	0,07 (-0,75; 0,89)	0,10 (-0,95; 1,17)
TOF 5 vs GOL 50	0,87 (0,16; 1,58)	0,90 (-0,06; 1,89)
TOF 5 vs ADA 40	0,09 (-0,41; 0,59)	0,12 (-0,55; 0,83)
TOF 5 vs IXE Q4W	0,17 (-0,40; 0,74)	0,20 (-0,57; 1,00)
TOF 5 vs ETA 50	0,08 (-0,42; 0,58)	0,18 (-0,50; 0,93)
TOF 5 vs IFX 5	1,70 (0,83; 2,56)	1,77 (0,75; 2,83)

W większości przeprowadzonych porównań, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy tofacytynibem a ocenianymi w porównaniu pośrednim aktywnymi komparatorami. Odnotowano jednak istotne pogorszenie wyniku BASDAI w porównaniu z golimumabem, MD = 0,87 (95% CrI: 0,16; 1,58), a także w porównaniu z infliksymbem: MD = 1,70 (95% CrI: 0,83; 2,56).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 68. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI, populacja ogółem.



W tabeli poniżej zamieszczono dodatkowo wyniki porównania pośredniego (model *fixed*) dla porównania wszystkich ocenianych interwencji uszeregowanych według malejącego rankingu skuteczności klinicznej (interwencje w kolumnach bardziej na prawo mają niższą pozycję w rankingu). Wartości efektu przedstawione w komórkach tabeli dotyczyły porównania interwencji określonej daną kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 99. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASDAI, populacja ogółem.

TOF 5																			
0,09 (-0,41; 0,59)	ADA 40																		
0,08 (-0,42; 0,58)	-0,01 (-0,40; 0,37)	ETA 50																	
0,07 (-0,75; 0,89)	-0,02 (-0,77; 0,74)	-0,01 (-0,76; 0,75)	CERT 400																
0,17 (-0,40; 0,74)	0,07 (-0,35; 0,50)	0,09 (-0,39; 0,56)	0,09 (-0,71; 0,90)	IXE Q4W															
1,70 (0,83; 2,56)	1,61 (0,80; 2,41)	1,62 (0,85; 2,38)	1,62 (0,59; 2,66)	1,53 (0,68; 2,38)	IFX 5														
0,87 (0,16; 1,58)	0,78 (0,15; 1,41)	0,79 (0,16; 1,43)	0,80 (-0,11; 1,71)	0,71 (0,01; 1,40)	-0,83 (-1,77; 0,12)	GOL 50													
-0,27 (-0,79; 0,24)	-0,37 (-0,77; 0,04)	-0,36 (-0,77; 0,06)	-0,35 (-1,12; 0,42)	-0,44 (-0,93; 0,05)	-1,97 (-2,79; -1,16)	-1,15 (-1,80; -0,50)	SEC 150												
0,17 (-0,65; 1,00)	0,08 (-0,68; 0,84)	0,09 (-0,67; 0,86)	0,10 (-0,68; 0,88)	0,01 (-0,81; 0,82)	-1,52 (-2,56; -0,48)	-0,70 (-1,62; 0,22)	0,45 (-0,33; 1,22)	CERT 200											
-1,33 (-1,75; -0,91)	-1,42 (-1,69; -1,15)	-1,41 (-1,68; -1,13)	-1,40 (-2,11; -0,70)	-1,49 (-1,88; -1,11)	-3,03 (-3,78; -2,27)	-2,20 (-2,77; -1,63)	-1,05 (-1,36; -0,75)	-1,50 (-2,21; -0,79)	PBO										
SUCRA																			
99,5%	87,7%	56,1%	54,1%	49,2%	48,4%	46,8%	40,6%	17,7%	0,0%										

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.5.2 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie

Sieć zależności porównania pośredniego w ocenie zmian wyniku skali BASDAI wśród pacjentów wcześniej nieleczonych była identyczna do sieci wykorzystanej w obliczeniach dla populacji ogółem. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 100. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASDAI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
<i>Van der Heijde 2017</i>	TOF 5	52	-2,9 (0,30)
	PBO	51	-1,9 (0,30)
<i>MEASURE 2</i>	SEC 150	43	-2,6 (0,30)
	PBO	42	-1,2 (0,30)
<i>MEASURE 4</i>	SEC 150	85	-2,5 (0,23)
	PBO	83	-2,0 (0,23)
<i>MEASURE 5</i>	SEC 150	240	-2,7 (0,15)
	PBO	122	-1,5 (0,21)
<i>RAPID-axSpA</i>	CERT 200	65	-2,6 (0,29)
	CERT 400	56	-2,5 (0,28)
	PBO	57	-1,1 (0,23)
<i>GO-RAISE</i>	GOL 50	138	-3,0 (0,18)
	PBO	78	-0,8 (0,23)
<i>ATLAS</i>	ADA 40	208	-2,6 (0,20)
	PBO	107	-0,8 (0,20)
<i>Hu 2012</i>	ADA 40	26	-3,6 (0,42)
	PBO	20	-2,0 (0,45)
<i>Huang 2014</i>	ADA 40	229	-2,8 (0,13)
	PBO	115	-1,4 (0,18)
<i>Lambert 2007</i>	ADA 40	38	-2,0 (0,35)
	PBO	44	-0,6 (0,30)
<i>COAST-V</i>	ADA 40	90	-2,5 (0,21)
	IXE Q4W	81	-2,9 (0,22)
	PBO	87	-1,4 (0,22)
<i>Barkham 2010</i>	ETA 50	20	-2,0 (0,51)
	PBO	20	-0,1 (0,51)
<i>Calin 2004</i>	ETA 50	45	-2,7 (0,32)
	PBO	39	-0,9 (0,32)

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
Gorman 2002	ETA 50	20	-2,3 (0,48)
	PBO	20	-0,1 (0,45)
ASCEND	ETA 50	379	-3,2 (0,11)
	PBO	187	-2,0 (0,15)
van der Heijde 2006a	ETA 50	305	-3,2 (0,12)
	PBO	51	-1,5 (0,28)
Braun 2002	IFX 5	34	-3,2 (0,37)
	PBO	35	-0,6 (0,34)
Giardina 2010	IFX 5	25	-1,2 (0,40)
	ETA 50	25	-3,4 (0,43)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Przyjęto model *fixed* jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na zbliżoną wartość parametru DIC dla obu rozpatrywanych modeli.

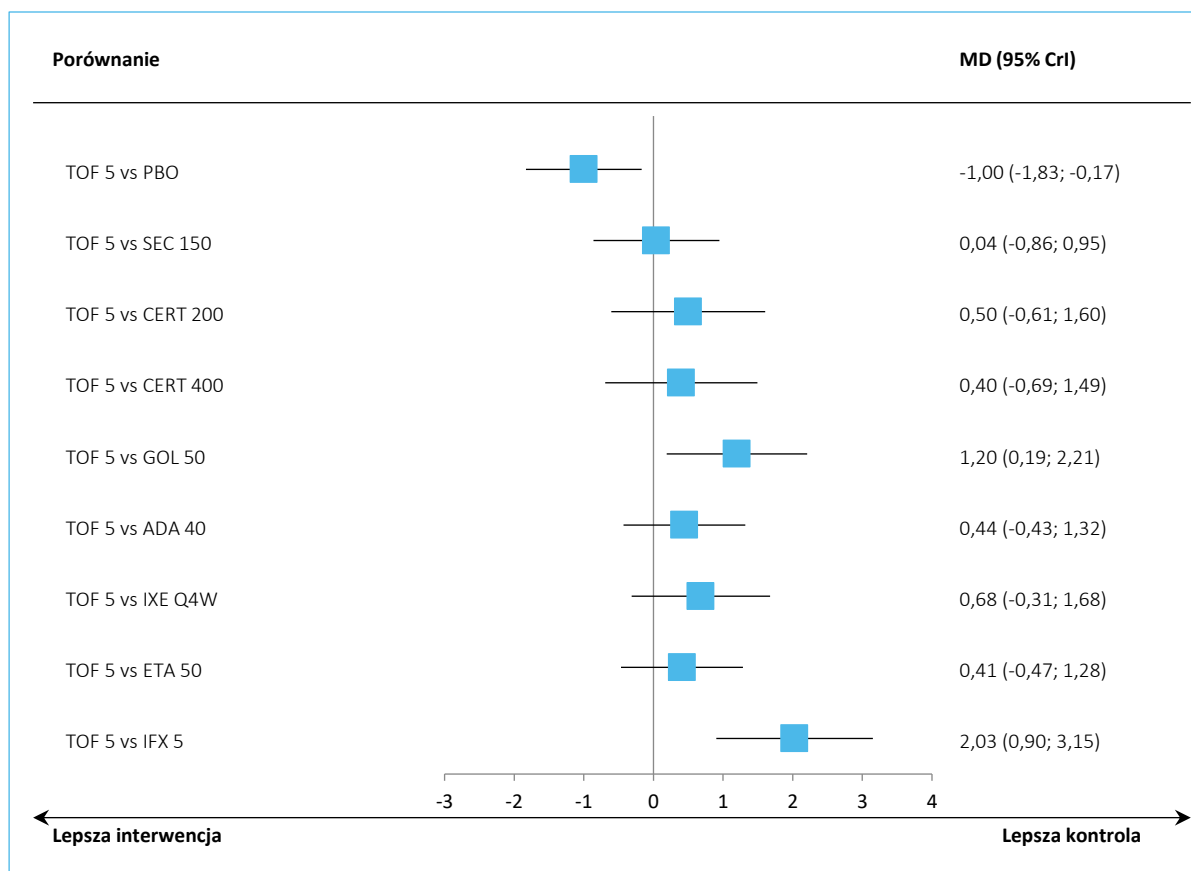
Tabela 101. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 67,115	Model random DIC = 67,654
TOF 5 vs PBO	-1,00 (-1,83; -0,17)	-1,00 (-2,02; 0,01)
TOF 5 vs SEC 150	0,04 (-0,86; 0,95)	0,04 (-1,09; 1,17)
TOF 5 vs CERT 200	0,50 (-0,61; 1,60)	0,50 (-0,88; 1,87)
TOF 5 vs CERT 400	0,40 (-0,69; 1,49)	0,40 (-0,97; 1,76)
TOF 5 vs GOL 50	1,20 (0,19; 2,21)	1,20 (-0,10; 2,50)
TOF 5 vs ADA 40	0,44 (-0,43; 1,32)	0,45 (-0,65; 1,53)
TOF 5 vs IXE Q4W	0,68 (-0,31; 1,68)	0,68 (-0,60; 1,94)
TOF 5 vs ETA 50	0,41 (-0,47; 1,28)	0,49 (-0,60; 1,60)
TOF 5 vs IFX 5	2,03 (0,90; 3,15)	2,08 (0,76; 3,42)

Wyniki porównania pośredniego wskazywały na podobne zależności, co w całej rozpatrywanej populacji – w większości przypadków nie obserwowano istotnych statystycznie różnic, poza porównaniem z golimumabem oraz infliksymabem, gdzie odnotowano większą korzystną zmianę wyniku skali BASDAI po stronie komparatora.

Dodatkowo, wyniki porównania tofacytynibu z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w sieci podsumowano na wykresie poniżej (dane dla modelu *fixed*).

Wykres 69. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.



W tabeli poniżej zamieszczono z kolei wyniki porównania wszystkich interwencji uwzględnionych w sieci, uszeregowany pod względem rankingu skuteczności (mniej skuteczne interwencje w kolumnach bardziej na prawo).

Tabela 102. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASDAI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

TOF 5																				
0,44 (-0,43; 1,32)	ADA 40																			
0,41 (-0,47; 1,28)	-0,03 (-0,42; 0,35)	ETA 50																		
0,40 (-0,69; 1,49)	-0,05 (-0,81; 0,72)	-0,01 (-0,77; 0,75)	CERT 400																	
0,68 (-0,31; 1,68)	0,24 (-0,30; 0,77)	0,27 (-0,34; 0,88)	0,28 (-0,61; 1,17)	IXE Q4W																
2,03 (0,90; 3,15)	1,58 (0,78; 2,39)	1,62 (0,85; 2,38)	1,63 (0,59; 2,67)	1,35 (0,41; 2,28)	IFX 5															
1,20 (0,19; 2,21)	0,75 (0,12; 1,39)	0,79 (0,15; 1,42)	0,80 (-0,11; 1,71)	0,52 (-0,27; 1,31)	-0,83 (-1,78; 0,12)	GOL 50														
0,04 (-0,86; 0,95)	-0,40 (-0,85; 0,05)	-0,37 (-0,82; 0,08)	-0,36 (-1,15; 0,44)	-0,64 (-1,29; 0,01)	-1,99 (-2,82; -1,15)	-1,16 (-1,83; -0,48)	SEC 150													
0,50 (-0,61; 1,60)	0,05 (-0,72; 0,83)	0,09 (-0,69; 0,86)	0,10 (-0,69; 0,89)	-0,18 (-1,09; 0,73)	-1,53 (-2,58; -0,48)	-0,70 (-1,62; 0,22)	0,46 (-0,35; 1,27)	CERT 200												
-1,00 (-1,83; -0,17)	-1,44 (-1,72; -1,17)	-1,41 (-1,69; -1,13)	-1,40 (-2,11; -0,69)	-1,68 (-2,22; -1,14)	-3,03 (-3,78; -2,27)	-2,20 (-2,77; -1,63)	-1,04 (-1,40; -0,68)	-1,50 (-2,23; -0,77)	PBO											
SUCRA																				
99,5%	86,7%	66,4%	53,8%	50,7%	48,0%	47,0%	25,8%	22,0%	0,1%											

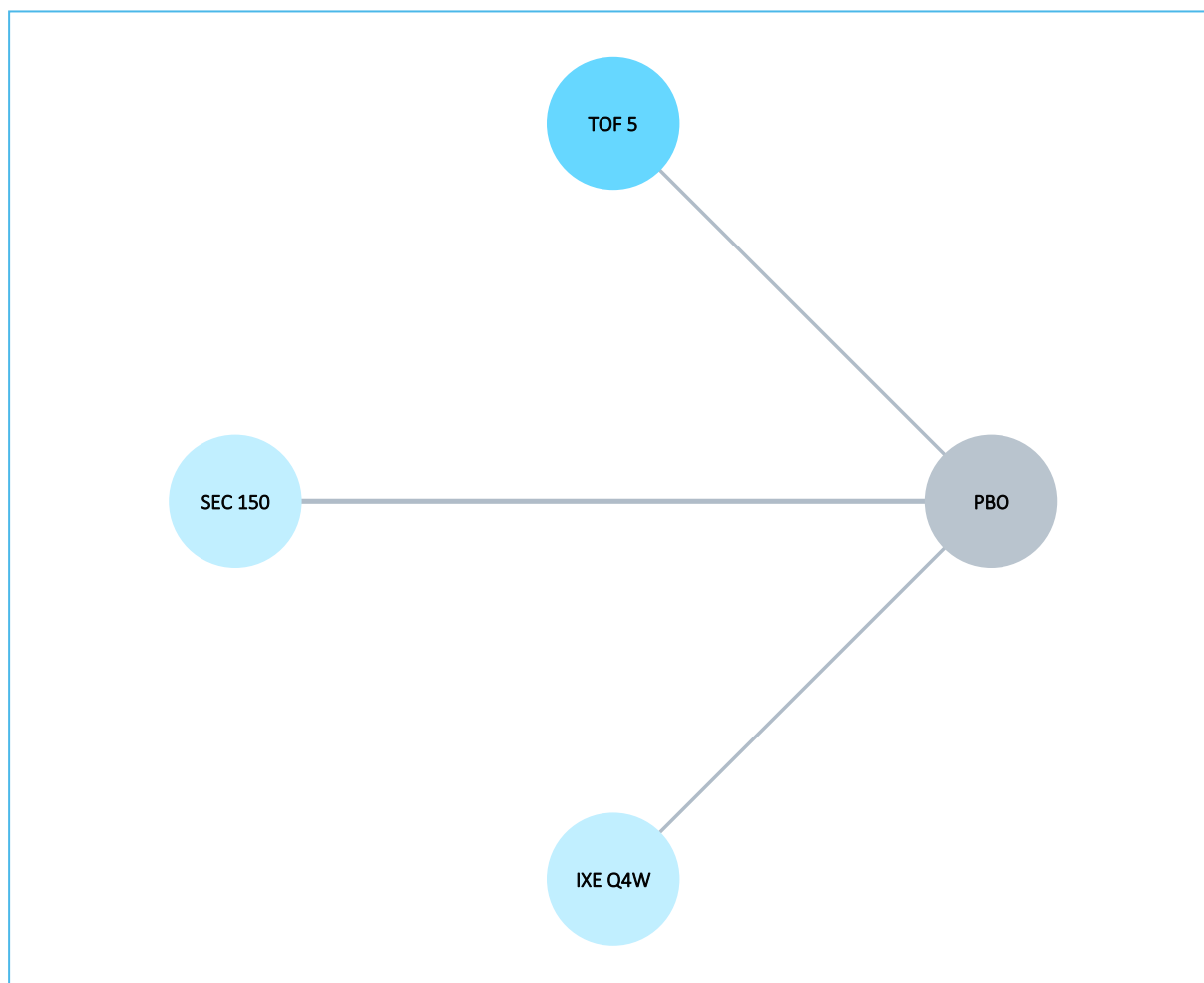
Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.5.3 Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje uwzględnione w porównaniu pośrednim podsumowano na wykresie poniżej. W ocenie uwzględniono badanie *Deodhar 2021* oraz badania *MEASURE* (2, 4, 5) i *CO-AST-W*, co pozwoliło na porównanie tofacytynibu z sekukinumabem oraz iksekizumabem przez wspólny komparator (placebo).

Wykres 70. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena BASDAI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 103. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASDAI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
<i>Deodhar 2021</i>	TOF 5	30	-3,3 (2,42)
	PBO	31	-1,7 (0,41)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
MEASURE 2	SEC 150	24	-1,6 (0,40)
	PBO	22	-0,6 (0,40)
MEASURE 4	SEC 150	31	-2,1 (0,42)
	PBO	34	-1,6 (0,40)
MEASURE 5	SEC 150	65	-3,3 (0,30)
	PBO	31	-1,7 (0,41)
COAST-W	IXE Q4W	114	-2,2 (0,20)
	PBO	104	-0,9 (0,20)

Poniższa tabela zawiera wyniki porównania pośredniego. W przypadku obu rozpatrywanych modeli, nieco niższą wartość parametru DIC obserwowano dla modelu *fixed*, dlatego wybrano go jako lepiej dopasowującego analizowane dane.

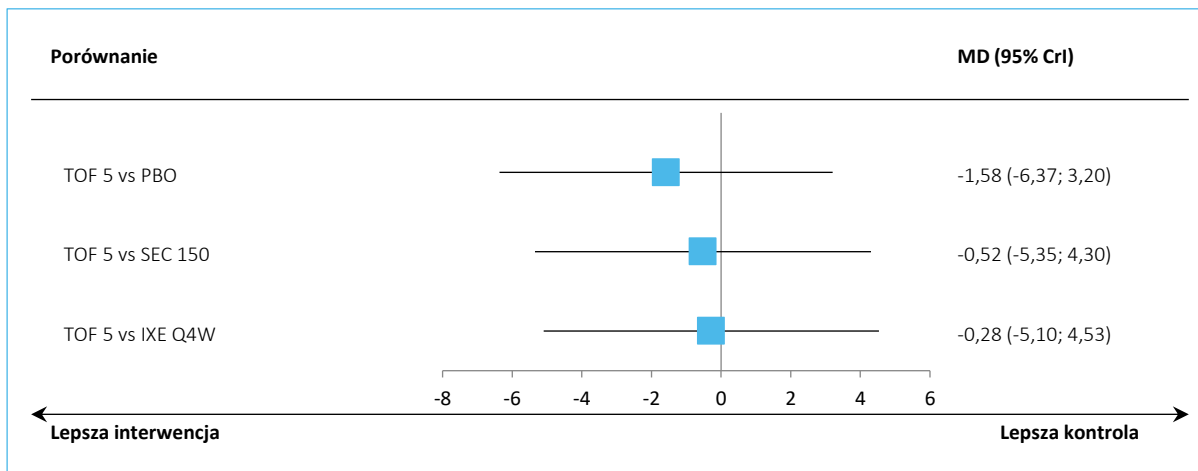
Tabela 104. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI, choroby oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 17,743	Model random DIC = 18,606
TOF 5 vs PBO	-1,58 (-6,37; 3,20)	-1,59 (-6,58; 3,41)
TOF 5 vs SEC 150	-0,52 (-5,35; 4,30)	-0,55 (-5,65; 4,55)
TOF 5 vs IXE Q4W	-0,28 (-5,10; 4,53)	-0,29 (-5,53; 4,97)

W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem, a aktywnymi komparatorami uwzględnionymi w sieci porównania pośredniego.

Wyniki dla porównania tofacytynibu z pozostałymi komparatorami (model *fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 71. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



Wyniki porównania pośredniego dla wszystkich interwencji obecnych w sieci, uszeregowanych pod względem malejącego rankingu skuteczności klinicznej, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 105. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASDAI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

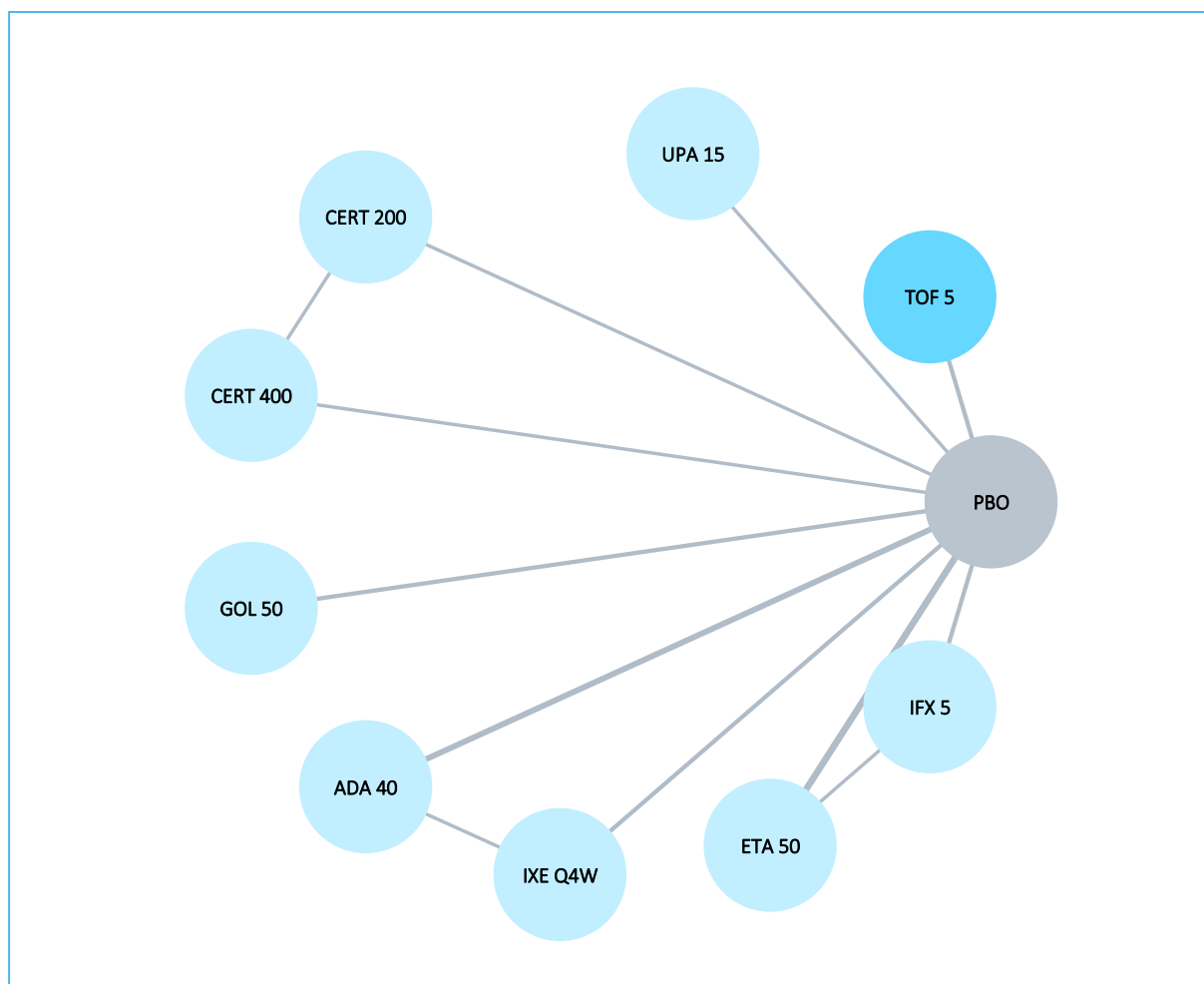
IXE Q4W			
0,28 (-4,53; 5,10)	TOF 5		
-0,24 (-1,07; 0,59)	-0,52 (-5,35; 4,30)	SEC 150	
-1,30 (-1,85; -0,74)	-1,58 (-6,37; 3,20)	-1,06 (-1,68; -0,44)	PBO
SUCRA			
72,2%	62,4%	56,7%	8,6%

6.3.6 BASFI – zmiana wskaźnika oceny czynnościowej

6.3.6.1 Populacja ogółem

Wykres poniżej przedstawia sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, uwzględnionym w badaniach włączonych do oceny zmian wyniku skali BASFI w populacji chorych bez względu na stosowane wcześniej leczenie (populacja ogółem).

Wykres 72. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena BASFI, populacja ogółem.



Dane wyjściowe (średnie wartości zmiany od wartości wyjściowej wyniku BASFI wraz z ich błędem standardowym), które wykorzystano w porównaniu pośrednim, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 106. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASFI, populacja ogółem.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
Van der Heijde 2017	TOF 5	52	-2,4 (0,30)
	PBO	51	-1,4 (0,30)
Deodhar 2021	TOF 5	132	-2,2 (0,16)
	PBO	136	-0,9 (0,15)
SELECT-AXIS1	UPA 15	93	-2,3 (0,22)
	PBO	94	-1,3 (0,22)
RAPID-axSpA	CERT 200	65	-1,8 (0,29)
	CERT 400	56	-1,9 (0,30)
	PBO	57	-0,8 (0,21)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
Bao 2014	GOL 50	108	-1,3 (0,25)
	PBO	105	0,1 (0,20)
GO-RAISE	GOL 50	138	-1,4 (0,19)
	PBO	78	0,1 (0,18)
ATLAS	ADA 40	208	-1,9 (0,15)
	PBO	107	-0,4 (0,22)
Hu 2012	ADA 40	26	-1,9 (0,41)
	PBO	20	-1,0 (0,45)
Lambert 2007	ADA 40	38	-1,3 (0,34)
	PBO	44	-0,3 (0,30)
COAST-V	ADA 40	90	-2,1 (0,21)
	IXE Q4W	81	-2,4 (0,22)
	PBO	87	-1,2 (0,22)
COAST-W	IXE Q4W	114	-1,7 (0,20)
	PBO	104	-0,6 (0,20)
Barkham 2010	ETA 50	20	-1,4 (0,43)
	PBO	20	0,2 (0,43)
Calin 2004	ETA 50	45	-2,1 (0,31)
	PBO	39	-0,3 (0,32)
Gorman 2002	ETA 50	20	-2,3 (0,47)
	PBO	20	-0,1 (0,45)
ASCEND	ETA 50	379	-2,1 (0,11)
	PBO	187	-1,6 (0,15)
van der Heijde 2006a	ETA 50	155	-2,9 (0,17)
	PBO	51	-1,1 (0,28)
Braun 2002	IFX 5	34	-2,0 (0,36)
	PBO	35	-0,1 (0,34)
Giardina 2010	IFX 5	25	-2,6 (0,42)
	ETA 50	25	-1,5 (0,40)

Wyniki porównania pośredniego dla porównania tofacytynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Wśród rozpatrywanych modeli statystycznych, wartość parametru DIC dla modelu efektów losowych (*random*) była wyraźnie niższa (69,564 vs 78,148) niż w modelu efektów stałych (*fixed*), dlatego model *random* został wybrany jako lepiej opisujący analizowane dane.

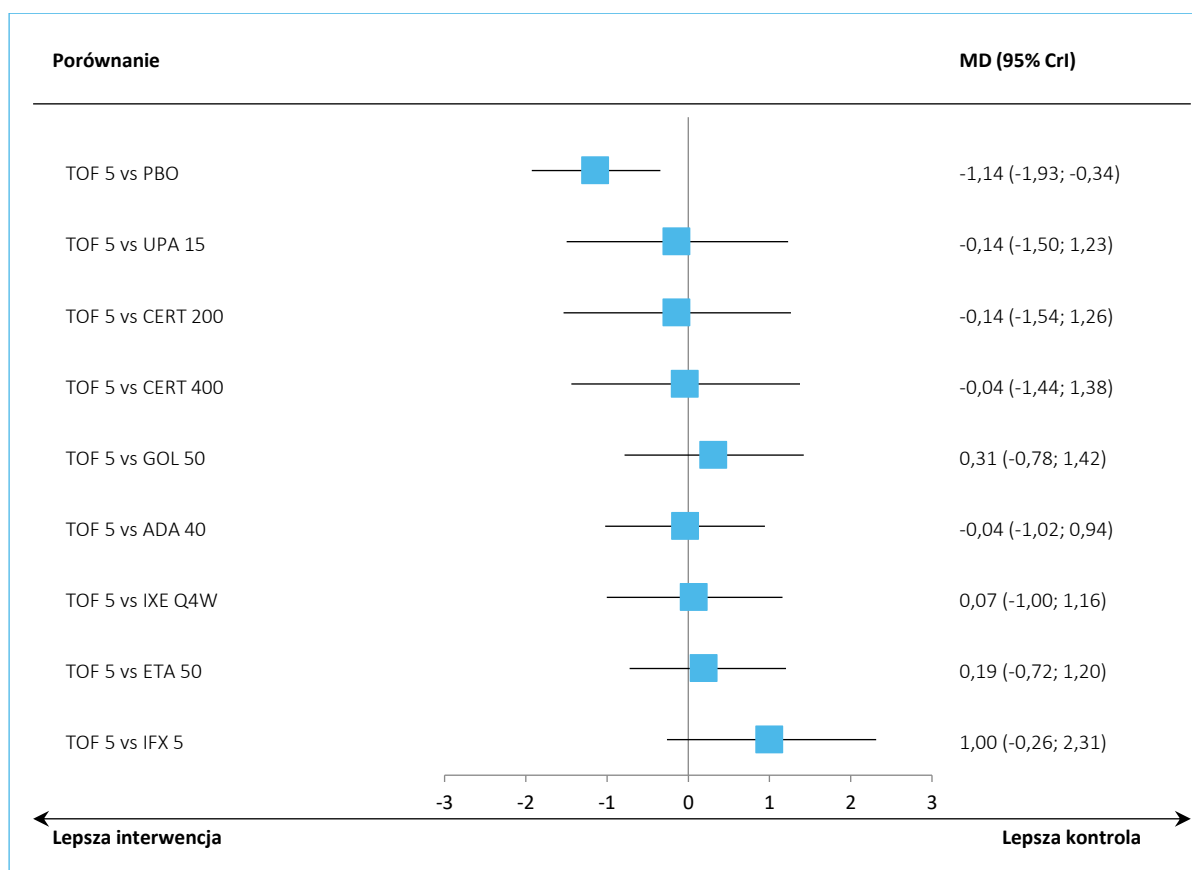
Tabela 107. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASFI, populacja ogółem.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 78,148	Model random DIC = 69,564
TOF 5 vs PBO	-1,17 (-1,58;-0,76)	-1,14 (-1,93;-0,34)
TOF 5 vs UPA 15	-0,17 (-0,91; 0,56)	-0,14 (-1,50; 1,23)
TOF 5 vs CERT 200	-0,17 (-0,99; 0,64)	-0,14 (-1,54; 1,26)
TOF 5 vs CERT 400	-0,07 (-0,90; 0,75)	-0,04 (-1,44; 1,38)
TOF 5 vs GOL 50	0,29 (-0,29; 0,86)	0,31 (-0,78; 1,42)
TOF 5 vs ADA 40	-0,02 (-0,55; 0,51)	-0,04 (-1,02; 0,94)
TOF 5 vs IXE Q4W	0,05 (-0,52; 0,62)	0,07 (-1,00; 1,16)
TOF 5 vs ETA 50	-0,15 (-0,65; 0,35)	0,19 (-0,72; 1,20)
TOF 5 vs IFX 5	0,82 (-0,03; 1,67)	1,00 (-0,26; 2,31)

W porównaniu tofacytynibu z pozostałymi aktywnymi interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku BASFI.

Wyniki uzyskane w modelu *random* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 73. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASFI, populacja ogółem.



W tabeli poniżej zaprezentowano dodatkowo wyniki dla wszystkich ocenianych interwencji uszeregowanych zgodnie z rankingiem ich skuteczności (interwencje w kolumnach bardziej na prawo miały niższą skuteczność). Wartości ocenianego efektu prezentowane w komórkach tabeli dotyczyły porównania interwencji określonej w kolumnie tabeli, w stosunku do interwencji określonej w wierszu tabeli.

Tabela 108. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASFI, populacja ogółem.

TOF 5																				
-0,04 (-1,02; 0,94)	ADA 40																			
1,00 (-0,26; 2,31)	1,04 (-0,11; 2,23)	IFX 5																		
0,19 (-0,72; 1,20)	0,23 (-0,53; 1,08)	-0,81 (-1,82; 0,23)	ETA 50																	
-0,14 (-1,50; 1,23)	-0,10 (-1,34; 1,16)	-1,14 (-2,66; 0,34)	-0,33 (-1,61; 0,85)	UPA 15																
0,31 (-0,78; 1,42)	0,35 (-0,61; 1,32)	-0,69 (-1,98; 0,56)	0,12 (-0,86; 1,01)	0,45 (-0,89; 1,80)	GOL 50															
0,07 (-1,00; 1,16)	0,11 (-0,71; 0,95)	-0,93 (-2,20; 0,30)	-0,12 (-1,08; 0,75)	0,21 (-1,11; 1,54)	-0,24 (-1,30; 0,82)	IXE Q4W														
-0,04 (-1,44; 1,38)	0,00 (-1,30; 1,31)	-1,04 (-2,60; 0,49)	-0,23 (-1,56; 1,01)	0,10 (-1,50; 1,70)	-0,35 (-1,75; 1,04)	-0,11 (-1,49; 1,26)	CERT 400													
-0,14 (-1,54; 1,26)	-0,10 (-1,39; 1,20)	-1,14 (-2,70; 0,38)	-0,33 (-1,65; 0,90)	0,00 (-1,60; 1,60)	-0,45 (-1,84; 0,94)	-0,21 (-1,58; 1,16)	-0,10 (-1,33; 1,13)	CERT 200												
-1,14 (-1,93; -0,34)	-1,10 (-1,68; -0,51)	-2,14 (-3,17; -1,15)	-1,33 (-1,91; -0,83)	-1,00 (-2,10; 0,11)	-1,45 (-2,22; -0,69)	-1,21 (-1,95; -0,48)	-1,10 (-2,27; 0,06)	-1,00 (-2,16; 0,16)	PBO											
SUCRA																				
93,7%	68,7%	60,7%	53,1%	48,3%	47,0%	45,0%	41,2%	41,0%	1,3%											

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.6.2 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie

Sieć wykorzystana w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny zmian wyniku BASFI w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych miała taką samą postać, jak ta w analizie populacji ogólnej. Wyjściowe dane wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 109. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASFI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
Van der Heijde 2017	TOF 5	52	-2,4 (0,30)
	PBO	51	-1,4 (0,30)
Deodhar 2021	TOF 5	102	-2,3 (0,18)
	PBO	105	-0,9 (0,18)
SELECT-AXIS1	UPA 15	93	-2,3 (0,22)
	PBO	94	-1,3 (0,22)
RAPID-axSpA	CERT 200	65	-1,8 (0,29)
	CERT 400	57	-1,9 (0,30)
	PBO	57	-0,8 (0,21)
Bao 2014	GOL 50	108	-1,3 (0,25)
	PBO	105	0,1 (0,20)
GO-RAISE	GOL 50	138	-1,4 (0,19)
	PBO	78	0,1 (0,18)
ATLAS	ADA 40	208	-1,9 (0,15)
	PBO	107	-0,4 (0,22)
Hu 2012	ADA 40	26	-1,9 (0,41)
	PBO	20	-1,0 (0,45)
Lambert 2007	ADA 40	38	-1,3 (0,34)
	PBO	44	-0,3 (0,30)
COAST-V	ADA 40	90	-2,1 (0,21)
	IXE Q4W	81	-2,4 (0,22)
	PBO	87	-1,2 (0,22)
Barkham 2010	ETA 50	20	-1,4 (0,43)
	PBO	20	0,2 (0,43)
Calin 2004	ETA 50	45	-2,1 (0,31)
	PBO	39	-0,3 (0,32)
Gorman 2002	ETA 50	20	-2,3 (0,47)
	PBO	20	-0,1 (0,45)

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
ASCEND	ETA 50	379	-2,1 (0,11)
	PBO	187	-1,6 (0,15)
van der Heijde 2006a	ETA 50	155	-2,9 (0,17)
	PBO	51	-1,1 (0,28)
Braun 2002	IFX 5	34	-2,0 (0,36)
	PBO	35	-0,1 (0,34)
Giardina 2010	IFX 5	25	-2,6 (0,42)
	ETA 50	25	-1,5 (0,40)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Model *random* został wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na znacznie niższą wartość parametru DIC.

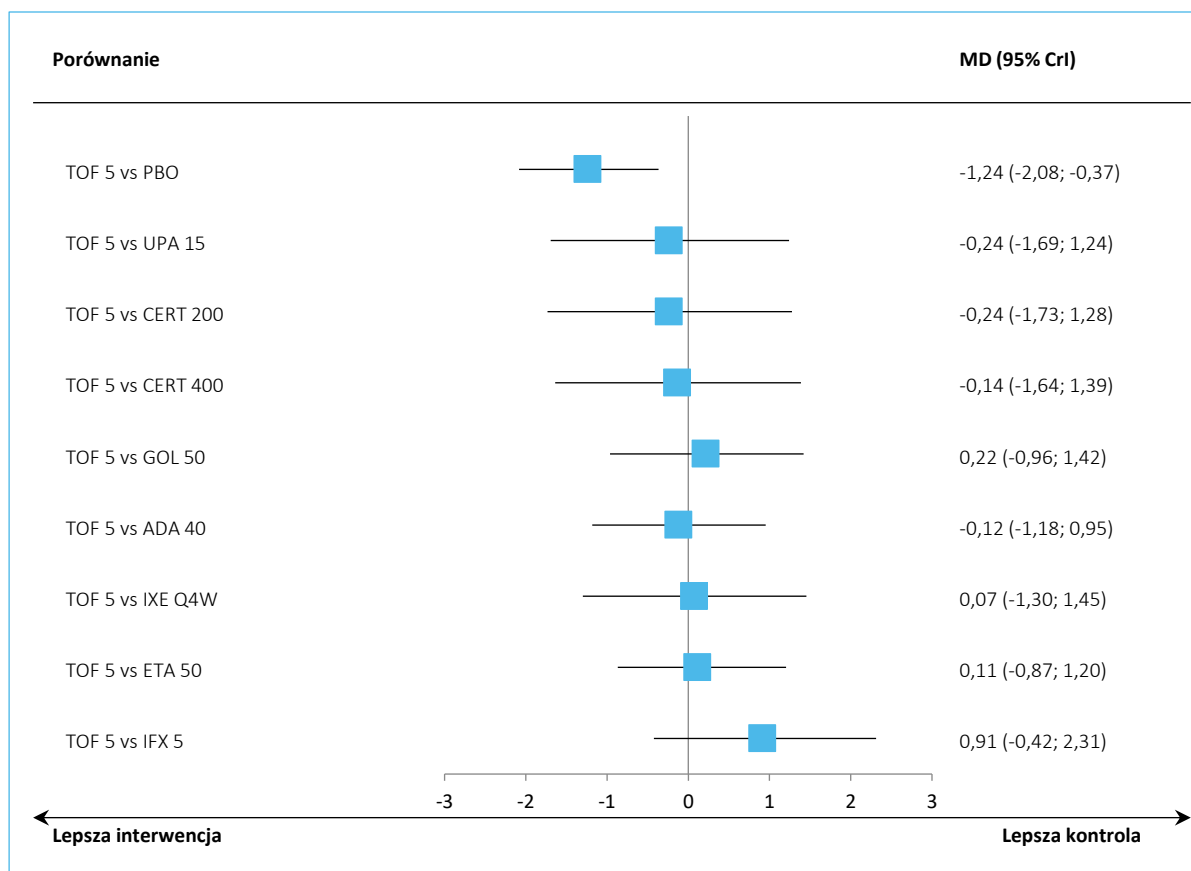
Tabela 110. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASFI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 76,217	Model random DIC = 66,470
TOF 5 vs PBO	-1,29 (-1,72; -0,87)	-1,24 (-2,08; -0,37)
TOF 5 vs UPA 15	-0,29 (-1,04; 0,45)	-0,24 (-1,69; 1,24)
TOF 5 vs CERT 200	-0,29 (-1,11; 0,53)	-0,24 (-1,73; 1,28)
TOF 5 vs CERT 400	-0,19 (-1,03; 0,64)	-0,14 (-1,64; 1,39)
TOF 5 vs GOL 50	0,17 (-0,42; 0,75)	0,22 (-0,96; 1,42)
TOF 5 vs ADA 40	-0,12 (-0,67; 0,43)	-0,12 (-1,18; 0,95)
TOF 5 vs IXE Q4W	0,05 (-0,65; 0,75)	0,07 (-1,30; 1,45)
TOF 5 vs ETA 50	-0,27 (-0,78; 0,24)	0,11 (-0,87; 1,20)
TOF 5 vs IFX 5	0,70 (-0,16; 1,56)	0,91 (-0,42; 2,31)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a pozostałymi aktywnymi interwencjami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim.

Wyniki porównania tofacytynibu z komparatorami podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej (model *random*).

Wykres 74. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASFI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.



Z kolei w tabeli poniżej przedstawiono porównanie wszystkich interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim (interwencja w kolumnie vs interwencja w wierszu), uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności.

Tabela 111. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASFI, choroby wcześniej nieleczeni biologicznie.

TOF 5																			
-0,12 (-1,18; 0,95)	ADA 40																		
0,91 (-0,42; 2,31)	1,03 (-0,18; 2,30)	IFX 5																	
0,11 (-0,87; 1,20)	0,23 (-0,58; 1,14)	-0,80 (-1,86; 0,29)	ETA 50																
-0,24 (-1,69; 1,24)	-0,12 (-1,46; 1,24)	-1,15 (-2,77; 0,42)	-0,35 (-1,72; 0,93)	UPA 15															
0,22 (-0,96; 1,42)	0,33 (-0,70; 1,39)	-0,70 (-2,06; 0,63)	0,10 (-0,95; 1,06)	0,45 (-1,00; 1,90)	GOL 50														
0,07 (-1,30; 1,45)	0,19 (-0,88; 1,27)	-0,84 (-2,38; 0,64)	-0,04 (-1,31; 1,13)	0,31 (-1,30; 1,91)	-0,14 (-1,51; 1,21)	IXE Q4W													
-0,14 (-1,64; 1,39)	-0,02 (-1,41; 1,39)	-1,05 (-2,71; 0,56)	-0,25 (-1,66; 1,08)	0,10 (-1,62; 1,82)	-0,35 (-1,84; 1,14)	-0,21 (-1,85; 1,44)	CERT 400												
-0,24 (-1,73; 1,28)	-0,12 (-1,50; 1,28)	-1,15 (-2,80; 0,46)	-0,35 (-1,76; 0,97)	0,00 (-1,72; 1,71)	-0,45 (-1,94; 1,04)	-0,31 (-1,95; 1,33)	-0,10 (-1,41; 1,20)	CERT 200											
-1,24 (-2,08; -0,37)	-1,12 (-1,75; -0,47)	-2,15 (-3,23; -1,11)	-1,35 (-1,96; -0,81)	-1,00 (-2,19; 0,19)	-1,45 (-2,28; -0,62)	-1,31 (-2,38; -0,23)	-1,10 (-2,35; 0,14)	-1,00 (-2,23; 0,24)	PBO										
SUCRA																			
92,2%	65,9%	59,2%	57,1%	52,8%	45,8%	44,5%	40,5%	40,3%	1,7%										

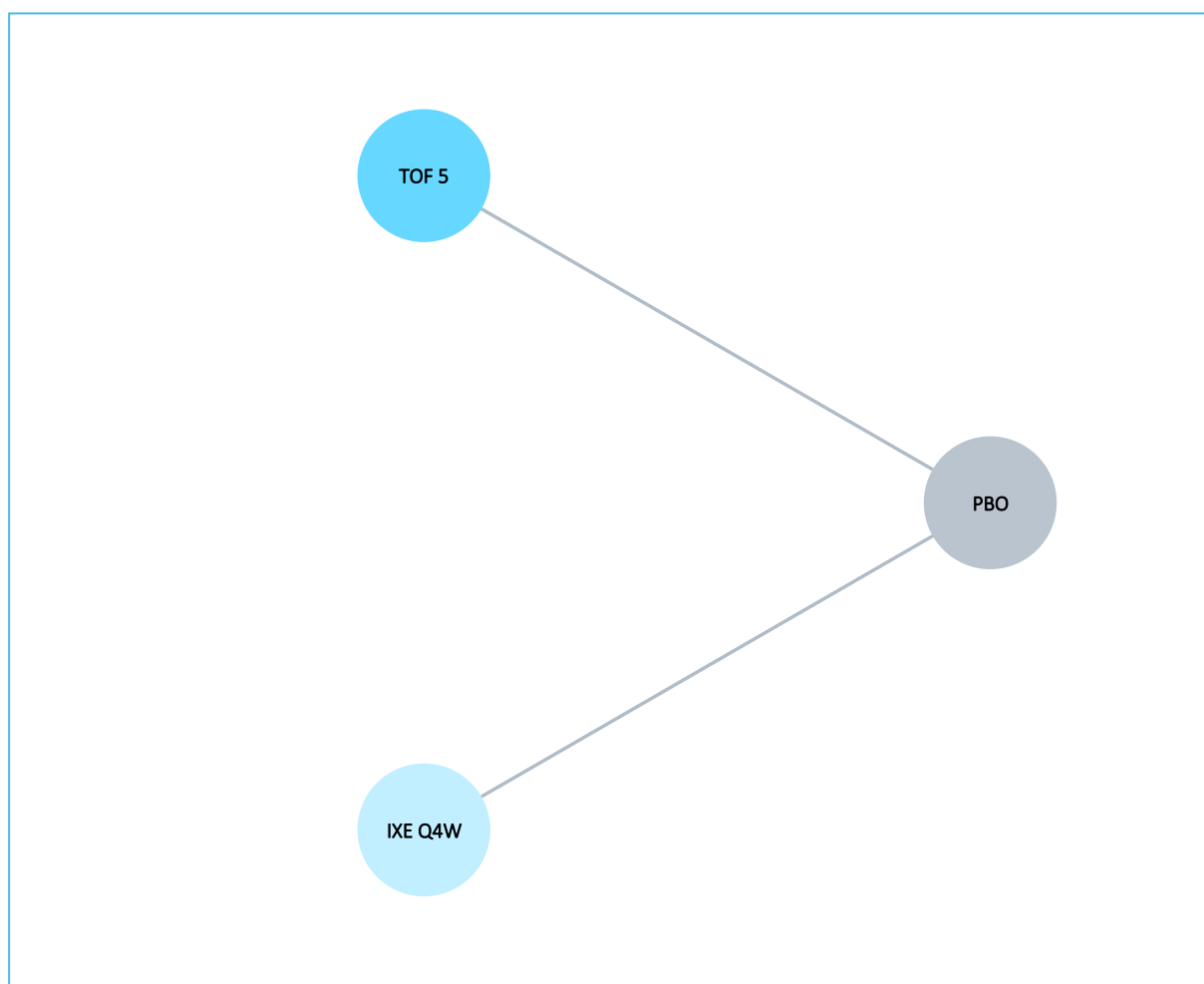
Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.6.3 Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi

Sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje w ramach oceny zmiany wyniku BASFI podsumowano na wykresie poniżej. Dostępność danych dla populacji chorych opornych na wcześniejsze leczenie dla tego punktu końcowego pozwoliła na porównanie tofacytynibu jedynie z iksekizumabem, przez placebo.

Wykres 75. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena BASFI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



W tabeli poniżej podsumowano dane wyjściowe, wykorzystane w obliczeniach.

Tabela 112. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASFI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
<i>Deodhar 2021</i>	TOF 5	30	-1,7 (0,30)
	PBO	31	-1,0 (0,30)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
COAST-W	IXE Q4W	114	-1,7 (0,20)
	PBO	104	-0,6 (0,20)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej – z uwagi na bardzo zbliżone wartości parametru DIC, preferowano model efektów stałych (*fixed*).

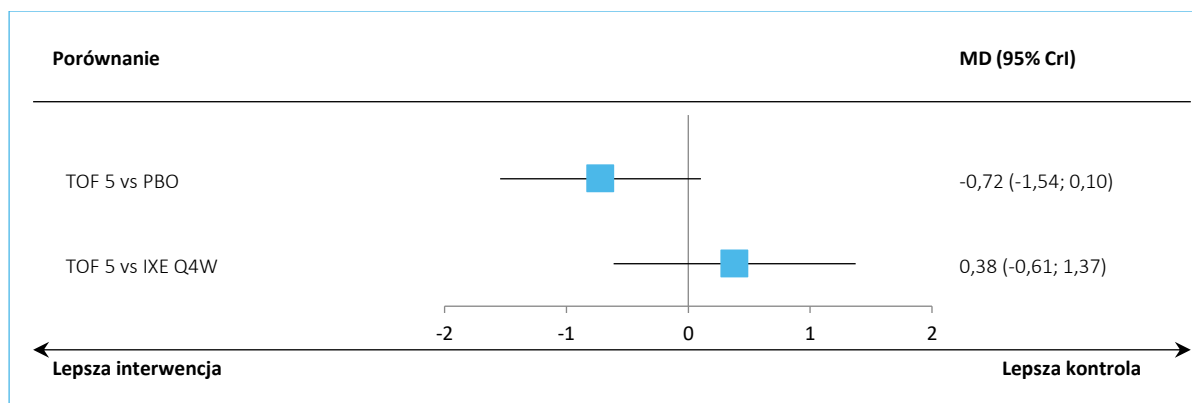
Tabela 113. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASFI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 7,999	Model random DIC = 8,003
TOF 5 vs PBO	-0,72 (-1,54; 0,10)	-0,72 (-2,28; 0,85)
TOF 5 vs IXE Q4W	0,38 (-0,61; 1,37)	0,38 (-1,76; 2,52)

W porównaniu pośrednim zmian wyniku BASFI, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeprowadzonych porównaniach tofacytynibu i ocenianych komparatorów.

Wyniki dla porównania tofacytynibu z komparatorami (model *fixed*) podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 76. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASFI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



Wyniki porównania pośredniego dla wszystkich interwencji obecnych w sieci, uszeregowanych pod względem malejącego rankingu skuteczności klinicznej, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 114. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASFI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNF*α*.

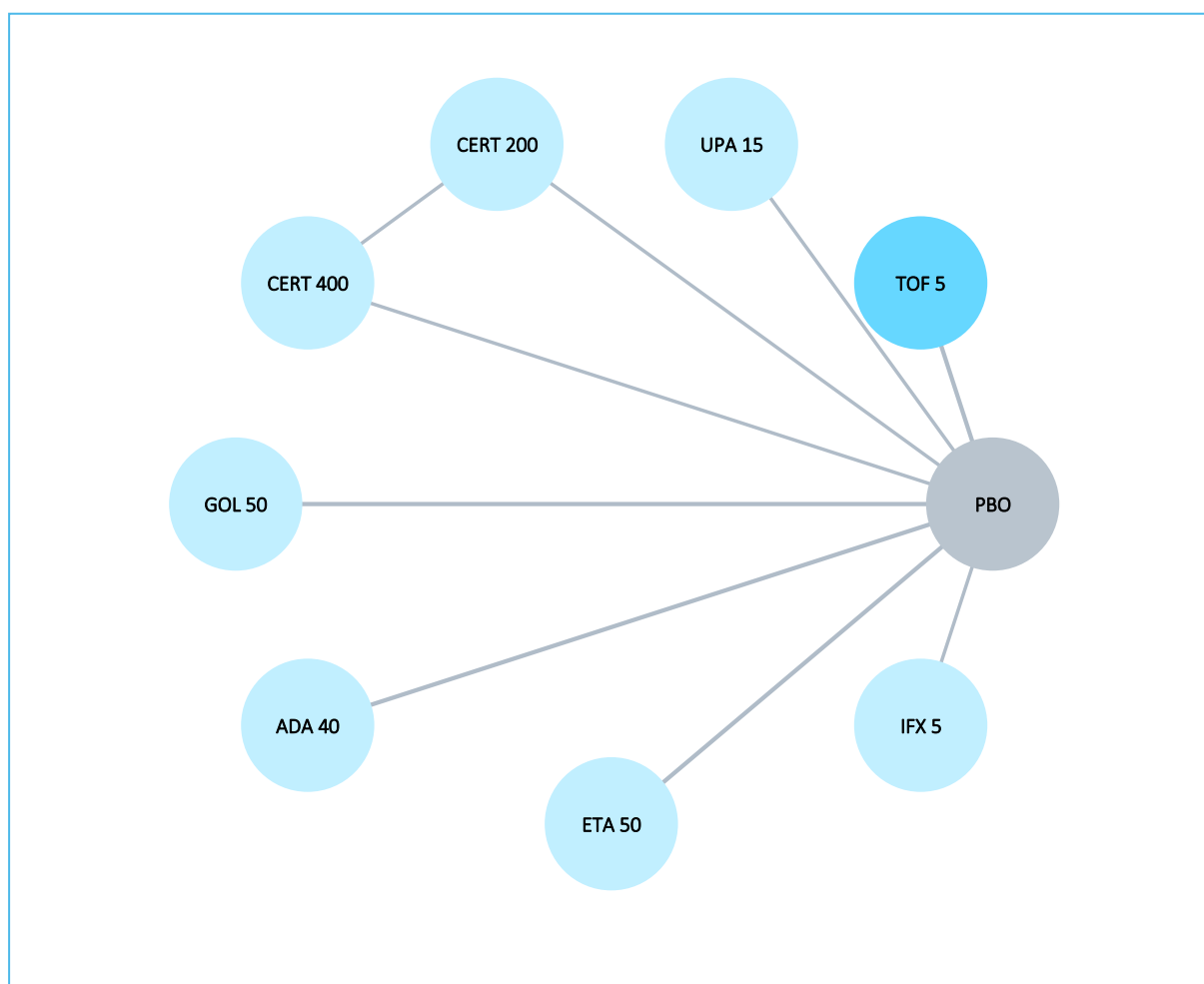
IXE Q4W		
-0,38 (-1,37; 0,61)	TOF 5	
-1,10 (-1,65; -0,55)	-0,72 (-1,54; 0,10)	PBO
SUCRA		
88,7%	59,1%	2,2%

6.3.7 BASMI – zmiana wskaźnika ruchomości kręgosłupa

6.3.7.1 Populacja ogółem

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, jaką tworzyły interwencje oceniane w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej średniej zmiany wyniku BASMI.

Wykres 77. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena BASMI, populacja ogółem.



Poniższa tabela przedstawia dane wyjściowe uzyskane z poszczególnych badań (średnie wartości zmiany BASMI wraz z ich błędami standardowymi), które wykorzystano w obliczeniach porównania pośredniego.

Tabela 115. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASMI.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
<i>Van der Heijde 2017</i>	TOF 5	52	-0,4 (0,10)
	PBO	51	-0,2 (0,10)
<i>Deodhar 2021</i>	TOF 5	129	-0,6 (0,06)
	PBO	131	-0,1 (0,06)
<i>SELECT-AXIS1</i>	UPA 15	89	-0,4 (0,08)
	PBO	89	-0,1 (0,07)
<i>RAPID-axSpA</i>	CERT 200	65	-0,6 (0,12)
	CERT 400	56	-0,4 (0,12)
	PBO	57	-0,3 (0,12)
<i>Bao 2014</i>	GOL 50	108	-0,4 (0,09)
	PBO	105	-0,2 (0,07)
<i>GO-RAISE</i>	GOL 50	138	-0,4 (0,06)
	PBO	78	-0,2 (0,07)
<i>ATLAS</i>	ADA 40	208	-0,5 (0,10)
	PBO	107	0,1 (0,10)
<i>Huang 2014</i>	ADA 40	229	-0,5 (0,04)
	PBO	115	-0,2 (0,07)
<i>Lambert 2007</i>	ADA 40	38	-0,3 (0,14)
	PBO	44	0,1 (0,11)
<i>ASCEND</i>	ETA 50	379	-0,9 (0,04)
	PBO	187	-0,2 (0,05)
<i>Braun 2002</i>	IFX 5	34	-0,8 (0,15)
	PBO	35	0,3 (0,13)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w ramach obliczeń porównania pośredniego. Jako lepiej dopasowujący analizowane dane (z uwagi na zbliżoną wartość parametru DIC: 45,177 vs 44,824) wybrano model efektów stałych (*fixed*).

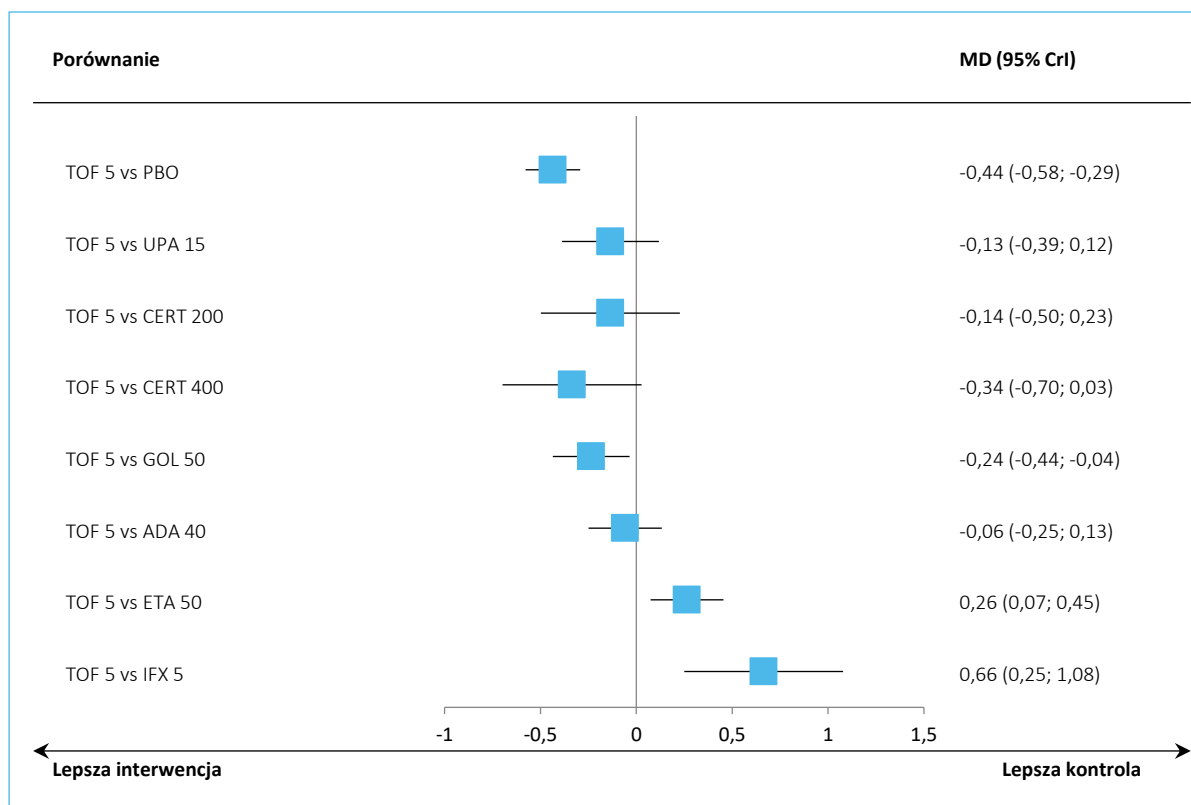
Tabela 116. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASMI, populacja ogółem.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 45,177	Model random DIC = 44,824
TOF 5 vs PBO	-0,44 (-0,58; -0,29)	-0,39 (-0,73; -0,01)
TOF 5 vs UPA 15	-0,13 (-0,39; 0,12)	-0,09 (-0,70; 0,55)
TOF 5 vs CERT 200	-0,14 (-0,50; 0,23)	-0,09 (-0,74; 0,59)
TOF 5 vs CERT 400	-0,34 (-0,70; 0,03)	-0,29 (-0,94; 0,40)
TOF 5 vs GOL 50	-0,24 (-0,44; -0,04)	-0,19 (-0,68; 0,34)
TOF 5 vs ADA 40	-0,06 (-0,25; 0,13)	0,02 (-0,42; 0,53)
TOF 5 vs ETA 50	0,26 (0,07; 0,45)	0,31 (-0,28; 0,94)
TOF 5 vs IFX 5	0,66 (0,25; 1,08)	0,71 (0,03; 1,42)

W większości przypadków nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a innymi aktywnymi komparatorami, uwzględnionymi w sieci porównania pośredniego; w porównaniu z golimumabem odnotowano jednak istotną statystycznie poprawę wyniku BASMI: MD = -0,24 (95% CrI: -0,44; -0,04). Z kolei, porównania z etanerceptem oraz infilkysmabem wskazywały na istotne pogorszenie wyniku po stronie tofacytynibu, odpowiednio MD = 0,26 (95% CI: 0,07; 0,45) oraz MD = 0,66 (95% CI: 0,25; 1,08).

Uzyskane wyniki preferowanego modelu podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 78. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASMI, populacja ogółem.



W tabeli poniżej zestawiono wyniki dla porównania wszystkich interwencji, uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Interwencje uszeregowano według rankingu skuteczności (kolumny bardziej na prawo przedstawiają mniej efektywne interwencje). Efekt przedstawiony w komórce (średnia różnica zmian w BASMI) dotyczy porównania interwencji w kolumnie, względem interwencji w danym wierszu.

Tabela 117. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASMI, populacja ogółem.

IFX 5										
-0,40 (-0,81; 0,01)	ETA 50									
-0,66 (-1,08; -0,25)	-0,26 (-0,45; -0,07)	TOF 5								
-0,72 (-1,13; -0,31)	-0,32 (-0,50; -0,14)	-0,06 (-0,25; 0,13)	ADA 40							
-0,80 (-1,31; -0,29)	-0,40 (-0,76; -0,04)	-0,14 (-0,50; 0,23)	-0,08 (-0,43; 0,28)	CERT 200						
-0,80 (-1,24; -0,36)	-0,40 (-0,64; -0,16)	-0,13 (-0,39; 0,12)	-0,08 (-0,32; 0,17)	0,00 (-0,39; 0,39)	UPA 15					
-0,90 (-1,31; -0,49)	-0,50 (-0,69; -0,31)	-0,24 (-0,44; -0,04)	-0,18 (-0,37; 0,01)	-0,10 (-0,46; 0,26)	-0,10 (-0,35; 0,15)	GOL 50				
-1,00 (-1,51; -0,49)	-0,60 (-0,96; -0,24)	-0,34 (-0,70; 0,03)	-0,28 (-0,63; 0,08)	-0,20 (-0,53; 0,13)	-0,20 (-0,59; 0,19)	-0,10 (-0,46; 0,26)	CERT 400			
-1,10 (-1,49; -0,71)	-0,70 (-0,83; -0,57)	-0,44 (-0,58; -0,29)	-0,38 (-0,50; -0,25)	-0,30 (-0,63; 0,03)	-0,30 (-0,51; -0,09)	-0,20 (-0,34; -0,06)	-0,10 (-0,43; 0,23)	PBO		
SUCRA										
99,6%	87,6%	66,3%	57,2%	45,4%	44,3%	28,2%	17,4%	4,0%		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.7.2 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie

Sieć zależności, jaką tworzyły analizowane interwencje w ramach porównania pośredniego zmiany wyniku BASMI w populacji chorych wcześniej nieleczonych była identyczna jak w analizie dla całej populacji. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 118. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASMI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
<i>Van der Heijde 2017</i>	TOF 5	52	-0,4 (0,10)
	PBO	51	-0,2 (0,10)
<i>SELECT-AXIS1</i>	UPA 15	89	-0,4 (0,08)
	PBO	89	-0,1 (0,07)
<i>RAPID-axSpA</i>	CERT 200	65	-0,6 (0,12)
	CERT 400	57	-0,4 (0,12)
	PBO	57	-0,3 (0,12)
<i>Bao 2014</i>	GOL 50	108	-0,4 (0,09)
	PBO	105	-0,2 (0,07)
<i>GO-RAISE</i>	GOL 50	138	-0,4 (0,06)
	PBO	78	-0,2 (0,07)
<i>ATLAS</i>	ADA 40	208	-0,5 (0,10)
	PBO	107	0,1 (0,10)
<i>Huang 2014</i>	ADA 40	229	-0,5 (0,04)
	PBO	115	-0,2 (0,07)
<i>Lambert 2007</i>	ADA 40	38	-0,3 (0,14)
	PBO	44	0,1 (0,11)
<i>ASCEND</i>	ETA 50	379	-0,9 (0,04)
	PBO	187	-0,2 (0,05)
<i>Braun 2002</i>	IFX 5	34	-0,8 (0,15)
	PBO	35	0,3 (0,13)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na zbliżoną wielkość parametru DIC pomiędzy analizowanymi grupami, przyjęto model efektów stałych (*fixed*), jako lepiej dopasujący analizowane dane.

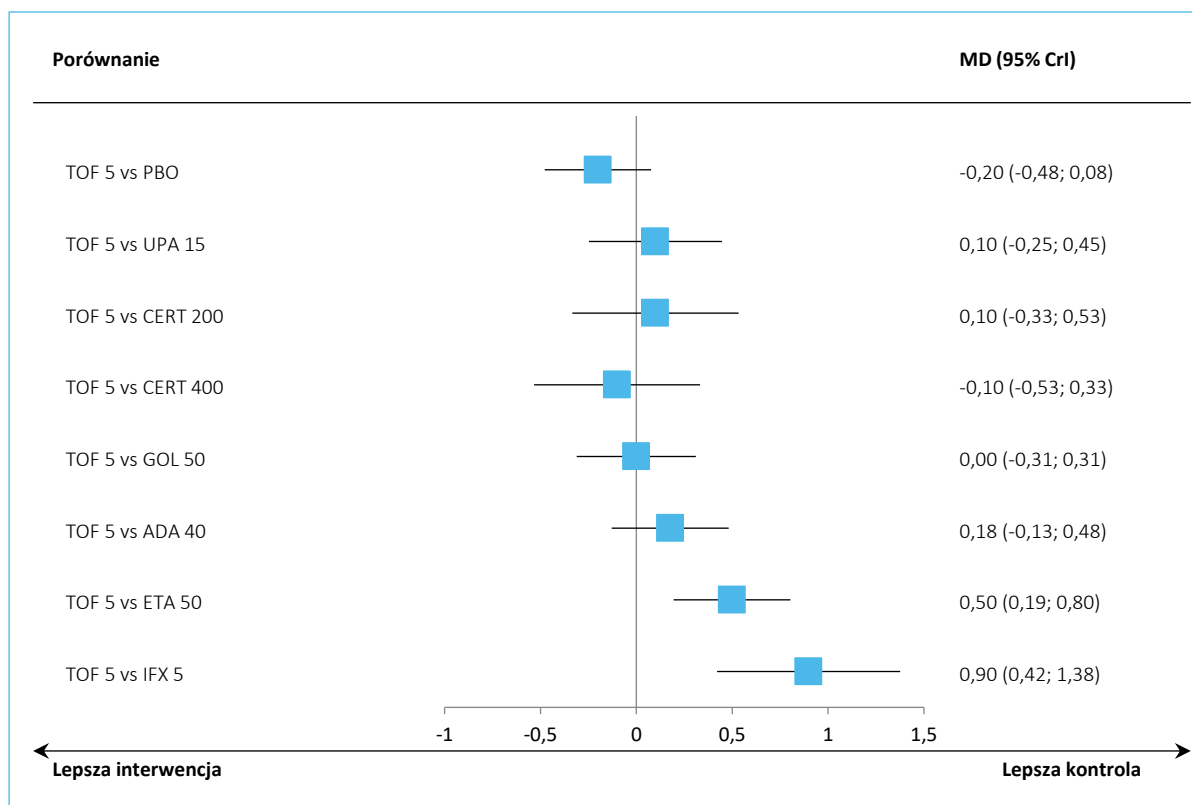
Tabela 119. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASMI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	<u>Model random</u>
	DIC = 39,423	DIC = 40,435
TOF 5 vs PBO	-0,20 (-0,48; 0,08)	-0,20 (-0,76; 0,36)
TOF 5 vs UPA 15	0,10 (-0,25; 0,45)	0,10 (-0,68; 0,88)
TOF 5 vs CERT 200	0,10 (-0,33; 0,53)	0,10 (-0,71; 0,91)
TOF 5 vs CERT 400	-0,10 (-0,53; 0,33)	-0,10 (-0,91; 0,71)
TOF 5 vs GOL 50	0,00 (-0,31; 0,31)	0,00 (-0,68; 0,67)
TOF 5 vs ADA 40	0,18 (-0,13; 0,48)	0,21 (-0,42; 0,87)
TOF 5 vs ETA 50	0,50 (0,19; 0,80)	0,50 (-0,26; 1,26)
TOF 5 vs IFX 5	0,90 (0,42; 1,38)	0,90 (0,07; 1,73)

W większości porównań, podobnie jak w populacji ogólnej, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Również podobnie jak w populacji ogólnej, odnotowano istotne różnice, świadczące o niższym efekcie terapeutycznym, względem etanerceptu oraz infliksymabu, odpowiednio MD = 0,50 (95% CrI: 0,19; 0,80) oraz MD = 0,90 (95% CrI: 0,42; 1,38).

Wyniki porównania pośredniego tofacytynibu z pozostałymi komparatorami (model *fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 79. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASMI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie wszystkich interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim (interwencja w kolumnie vs interwencja w wierszu), uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności.

Tabela 120. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASMI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

IFX 5										
-0,40 (-0,81; 0,01)	ETA 50									
-0,72 (-1,13; -0,31)	-0,32 (-0,50; -0,14)	ADA 40								
-0,80 (-1,24; -0,36)	-0,40 (-0,64; -0,16)	-0,08 (-0,32; 0,17)	UPA 15							
-0,80 (-1,31; -0,29)	-0,40 (-0,76; -0,04)	-0,08 (-0,43; 0,28)	0,00 (-0,39; 0,39)	CERT 200						
-0,90 (-1,38; -0,42)	-0,50 (-0,80; -0,19)	-0,18 (-0,48; 0,13)	-0,10 (-0,45; 0,25)	-0,10 (-0,53; 0,33)	TOF 5					
-0,90 (-1,31; -0,49)	-0,50 (-0,69; -0,31)	-0,18 (-0,37; 0,01)	-0,10 (-0,35; 0,15)	-0,10 (-0,46; 0,26)	0,00 (-0,31; 0,31)	GOL 50				
-1,00 (-1,51; -0,49)	-0,60 (-0,96; -0,24)	-0,28 (-0,63; 0,08)	-0,20 (-0,59; 0,19)	-0,20 (-0,53; 0,13)	-0,10 (-0,53; 0,33)	-0,10 (-0,46; 0,26)	CERT 400			
-1,10 (-1,49; -0,71)	-0,70 (-0,83; -0,57)	-0,38 (-0,51; -0,25)	-0,30 (-0,51; -0,09)	-0,30 (-0,63; 0,03)	-0,20 (-0,48; 0,08)	-0,20 (-0,34; -0,06)	-0,10 (-0,43; 0,23)	PBO		
SUCRA										
99,6%	87,6%	64,6%	51,3%	50,9%	35,5%	34,4%	21,0%	5,0%		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.7.3 Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi

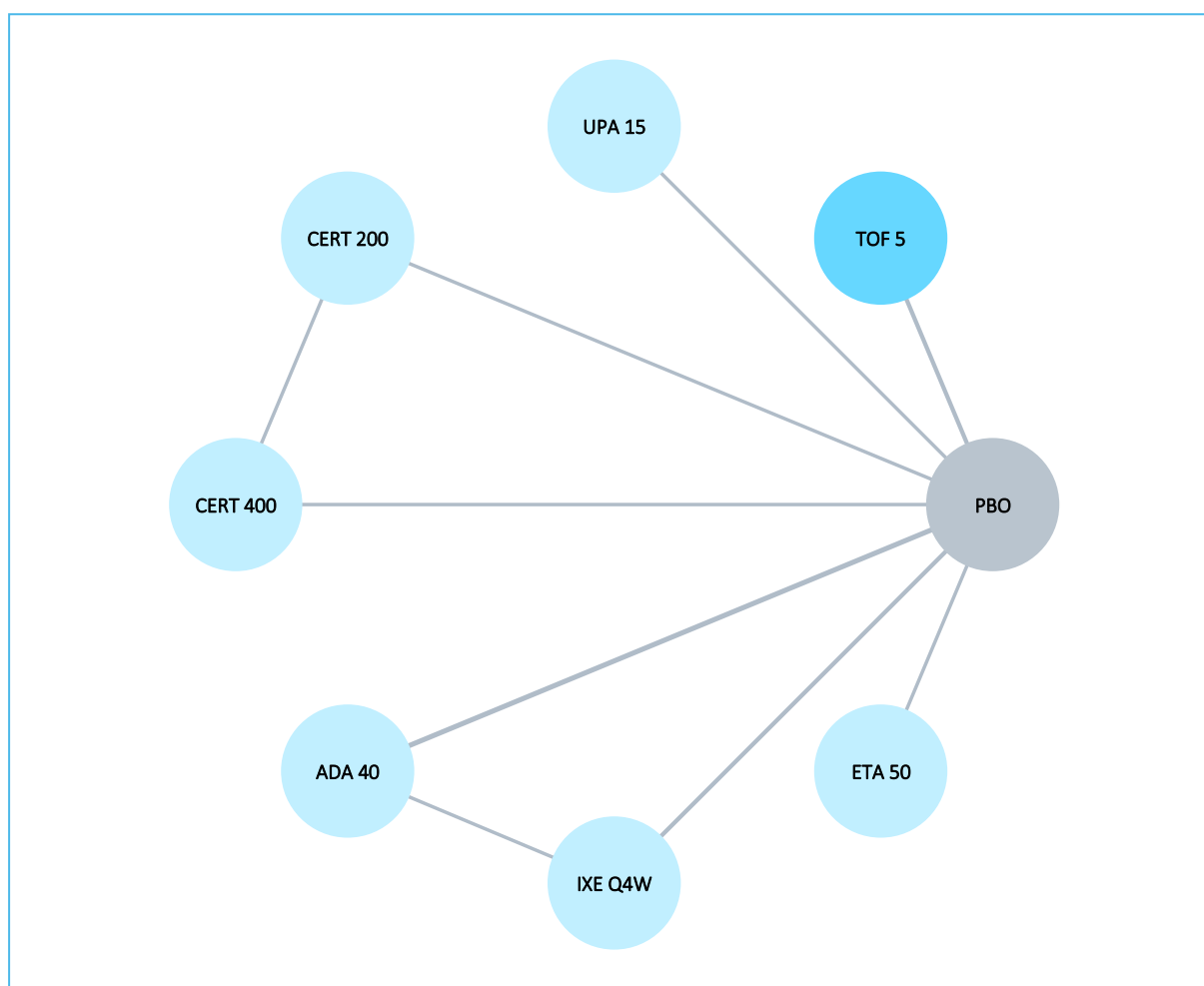
Dostępność danych nie pozwalała na przeprowadzenie analizy zmian wyniku skali BASMI w populacji chorych opornych na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi.

6.3.8 ASDAS – zmiana aktywności osiowej spondyloartropatii

6.3.8.1 Populacja ogółem

Na poniższym wykresie przedstawiono sieć zależności, jaką tworzyły interwencje uwzględnione w ocenie porównania pośredniego zmiany wyniku skali ASDAS. Wskaźnik ASDAS jest obecnie uważany za najbardziej obiektywny parametr zarówno w ocenie aktywności choroby, jak i odpowiedzi na leczenie (*Korkosz 2014*).

Wykres 80. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASDAS, populacja ogółem.



Wyjściowe dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego (w postaci średnich wraz z ich błędem standardowym) podsumowano w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Tabela 121. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASDAS.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
Van der Heijde 2017	TOF 5	52	-1,4 (0,10)
	PBO	51	-0,7 (0,10)
Deodhar 2021	TOF 5	129	-1,4 (0,07)
	PBO	131	-0,4 (0,07)
SELECT-AXIS1	UPA 15	84	-1,4 (0,04)
	PBO	84	-0,5 (0,09)
RAPID-axSpA	CERT 200	65	-1,8 (0,15)
	CERT 400	57	-1,6 (0,16)
	PBO	57	-0,6 (0,11)
Hu 2012	ADA 40	26	-2,2 (0,19)
	PBO	20	-0,8 (0,19)
Huang 2014	ADA 40	229	-2,0 (0,07)
	PBO	115	-0,6 (0,07)
COAST-V	ADA 40	90	-1,3 (0,10)
	IXE Q4W	81	-1,4 (0,10)
	PBO	87	-0,5 (0,10)
COAST-W	IXE Q4W	114	-1,1 (0,10)
	PBO	104	-0,1 (0,10)
ASCEND	ETA 50	379	-1,6 (0,05)
	PBO	187	-0,9 (0,06)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Rozpatrywano dwa modele statystyczne (*fixed* oraz *random*) – za lepiej dopasowujący analizowane dane uznano model efektów losowych (*random*), z uwagi na znacznie niższą wartość parametru DIC dla tego modelu (38,608 vs 47,368).

Tabela 122. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASDAS, populacja ogółem.

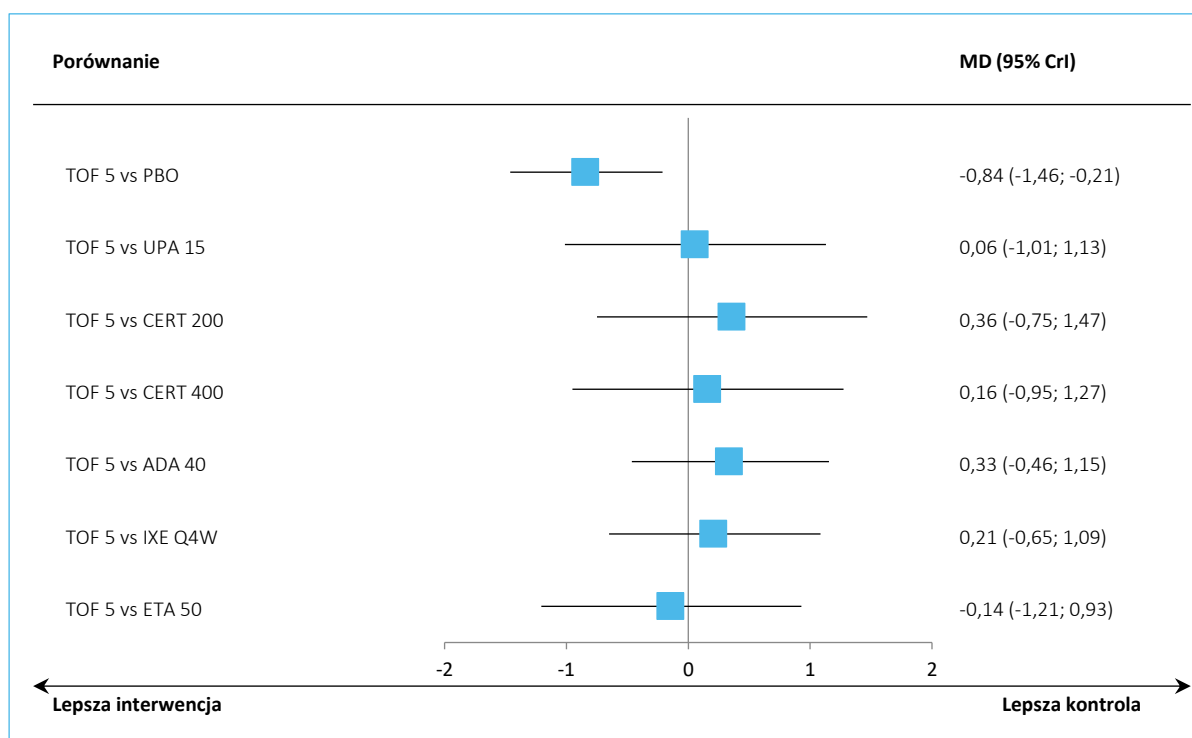
Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 47,368	Model random DIC = 39,608
TOF 5 vs PBO	-0,88 (-1,04; -0,72)	-0,84 (-1,46; -0,21)
TOF 5 vs UPA 15	0,02 (-0,23; 0,27)	0,06 (-1,01; 1,13)
TOF 5 vs CERT 200	0,32 (-0,08; 0,72)	0,36 (-0,75; 1,47)
TOF 5 vs CERT 400	0,12 (-0,29; 0,53)	0,16 (-0,95; 1,27)
TOF 5 vs ADA 40	0,33 (0,11; 0,55)	0,33 (-0,46; 1,15)
TOF 5 vs IXE Q4W	0,18 (-0,07; 0,42)	0,21 (-0,65; 1,09)

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 47,368	Model random DIC = 39,608
TOF 5 vs ETA 50	-0,18 (-0,40; 0,04)	-0,14 (-1,21; 0,93)

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi aktywnymi interwencjami, w zakresie zmian wyniku skali ASDAS.

Dodatkowo, wyniki modelu efektów losowych zostały podsumowane na wykresie poniżej.

Wykres 81. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASDAS, populacja ogółem.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie wszystkich interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim (interwencja w kolumnie vs interwencja w wierszu), uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności.

Tabela 123. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASDAS, populacja ogółem.

ADA 40								
0,02 (-1,03; 1,06)	CERT 200							
-0,13 (-0,82; 0,56)	-0,15 (-1,24; 0,95)	IXE Q4W						
-0,18 (-1,24; 0,87)	-0,20 (-1,14; 0,74)	-0,05 (-1,15; 1,05)	CERT 400					
-0,28 (-1,29; 0,73)	-0,30 (-1,57; 0,97)	-0,15 (-1,22; 0,90)	-0,10 (-1,36; 1,17)	UPA 15				
-0,33 (-1,15; 0,46)	-0,36 (-1,47; 0,75)	-0,21 (-1,09; 0,65)	-0,16 (-1,27; 0,95)	-0,06 (-1,13; 1,01)	TOF 5			
-0,48 (-1,49; 0,52)	-0,50 (-1,76; 0,76)	-0,35 (-1,41; 0,70)	-0,30 (-1,57; 0,97)	-0,20 (-1,43; 1,03)	-0,14 (-1,21; 0,93)	ETA 50		
-1,18 (-1,69; -0,67)	-1,20 (-2,12; -0,28)	-1,05 (-1,65; -0,45)	-1,00 (-1,92; -0,08)	-0,90 (-1,77; -0,02)	-0,84 (-1,46; -0,21)	-0,70 (-1,56; 0,16)	PBO	
SUCRA								
76,4%	74,7%	63,3%	57,6%	49,4%	43,6%	33,3%	1,6%	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.8.2 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie

Sieć zależności dla interwencji uwzględnionych w ocenie zmian wyniku ASDAS w podgrupie chorych nie otrzymujących wcześniej leczenia była identyczna, jak sieć w całej analizowanej populacji. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 124. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASDAS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
Van der Heijde 2017	TOF 5	52	-1,4 (0,10)
	PBO	51	-0,7 (0,10)
Deodhar 2021	TOF 5	102	-1,5 (0,08)
	PBO	105	-0,5 (0,08)
SELECT-AXIS1	UPA 15	84	-1,4 (0,04)
	PBO	84	-0,5 (0,09)
RAPID-axSpA	CERT 200	65	-1,8 (0,15)
	CERT 400	57	-1,6 (0,16)
	PBO	57	-0,6 (0,11)
Hu 2012	ADA 40	26	-2,2 (0,19)
	PBO	20	-0,8 (0,19)
Huang 2014	ADA 40	229	-2,0 (0,07)
	PBO	115	-0,6 (0,07)
COAST-V	ADA 40	90	-1,3 (0,10)
	IXE Q4W	81	-1,4 (0,10)
	PBO	87	-0,5 (0,10)
ASCEND	ETA 50	379	-1,6 (0,05)
	PBO	187	-0,9 (0,06)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC, w obliczeniach przyjęto model efektów losowych (*random*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 125. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASDAS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

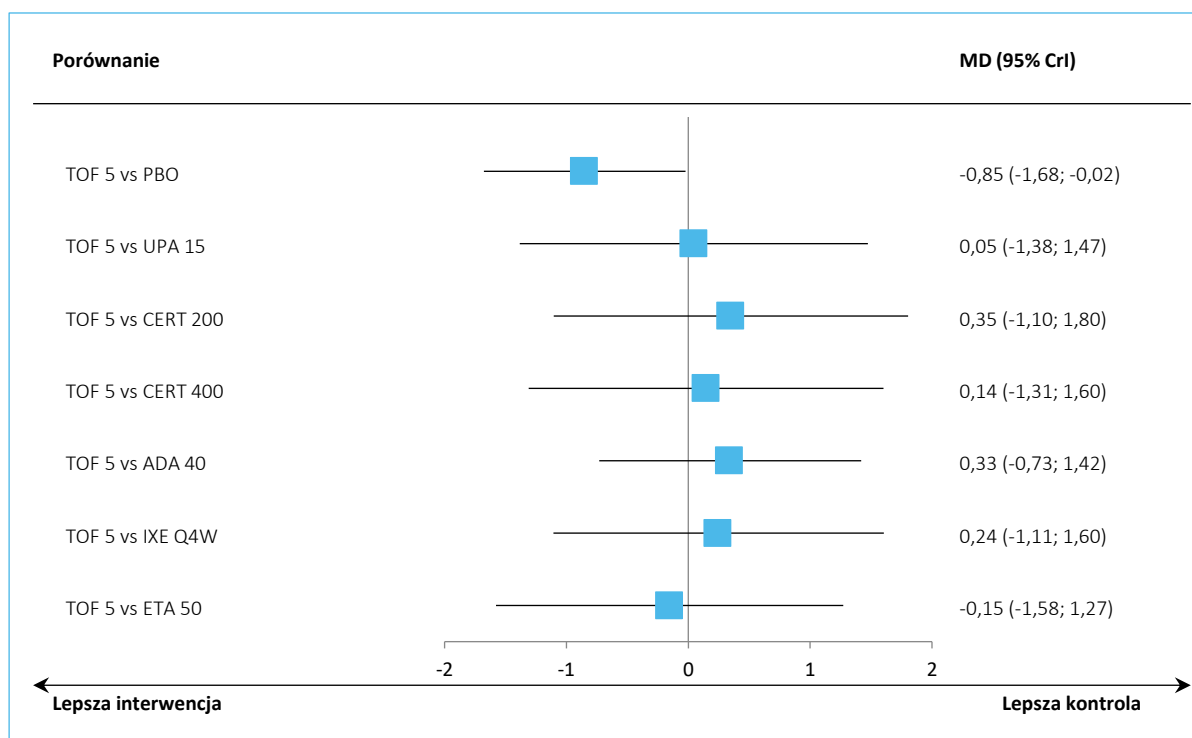
Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 45,309	Model random DIC = 35,843
TOF 5 vs PBO	-0,88 (-1,06; -0,71)	-0,85 (-1,68; -0,02)
TOF 5 vs UPA 15	0,02 (-0,24; 0,28)	0,05 (-1,38; 1,47)

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 45,309	Model random DIC = 35,843
TOF 5 vs CERT 200	0,32 (-0,09; 0,72)	0,35 (-1,10; 1,80)
TOF 5 vs CERT 400	0,12 (-0,30; 0,53)	0,14 (-1,31; 1,60)
TOF 5 vs ADA 40	0,34 (0,11; 0,57)	0,33 (-0,73; 1,42)
TOF 5 vs IXE Q4W	0,23 (-0,08; 0,53)	0,24 (-1,11; 1,60)
TOF 5 vs ETA 50	-0,18 (-0,41; 0,05)	-0,15 (-1,58; 1,27)

W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem, a analizowanymi aktywnymi komparatorami.

Wyniki porównania tofacytynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej (model *random*).

Wykres 82. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASDAS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.



Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo w tabeli poniżej, szeregując oceniane interwencje według malejącego rankingu skuteczności. Porównania w komórkach tabeli dotyczyły interwencji określonej kolumną vs interwencja określona wierszem tabeli.

Tabela 126. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASDAS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

ADA 40								
0,01 (-1,37; 1,38)	CERT 200							
-0,09 (-1,17; 0,98)	-0,11 (-1,71; 1,51)	IXE Q4W						
-0,19 (-1,58; 1,18)	-0,20 (-1,41; 1,01)	-0,10 (-1,71; 1,51)	CERT 400					
-0,29 (-1,65; 1,06)	-0,30 (-1,97; 1,37)	-0,20 (-1,79; 1,39)	-0,10 (-1,77; 1,57)	UPA 15				
-0,33 (-1,42; 0,73)	-0,35 (-1,80; 1,10)	-0,24 (-1,60; 1,11)	-0,14 (-1,60; 1,31)	-0,05 (-1,47; 1,38)	TOF 5			
-0,49 (-1,84; 0,85)	-0,50 (-2,17; 1,16)	-0,39 (-1,98; 1,18)	-0,30 (-1,97; 1,37)	-0,20 (-1,84; 1,44)	-0,15 (-1,58; 1,27)	ETA 50		
-1,19 (-1,88; -0,51)	-1,20 (-2,39; 0,00)	-1,09 (-2,17; -0,02)	-1,00 (-2,20; 0,20)	-0,90 (-2,06; 0,27)	-0,85 (-1,68; -0,02)	-0,70 (-1,86; 0,46)	PBO	
SUCRA								
73,1%	71,1%	63,9%	56,4%	49,9%	45,9%	36,3%	3,4%	

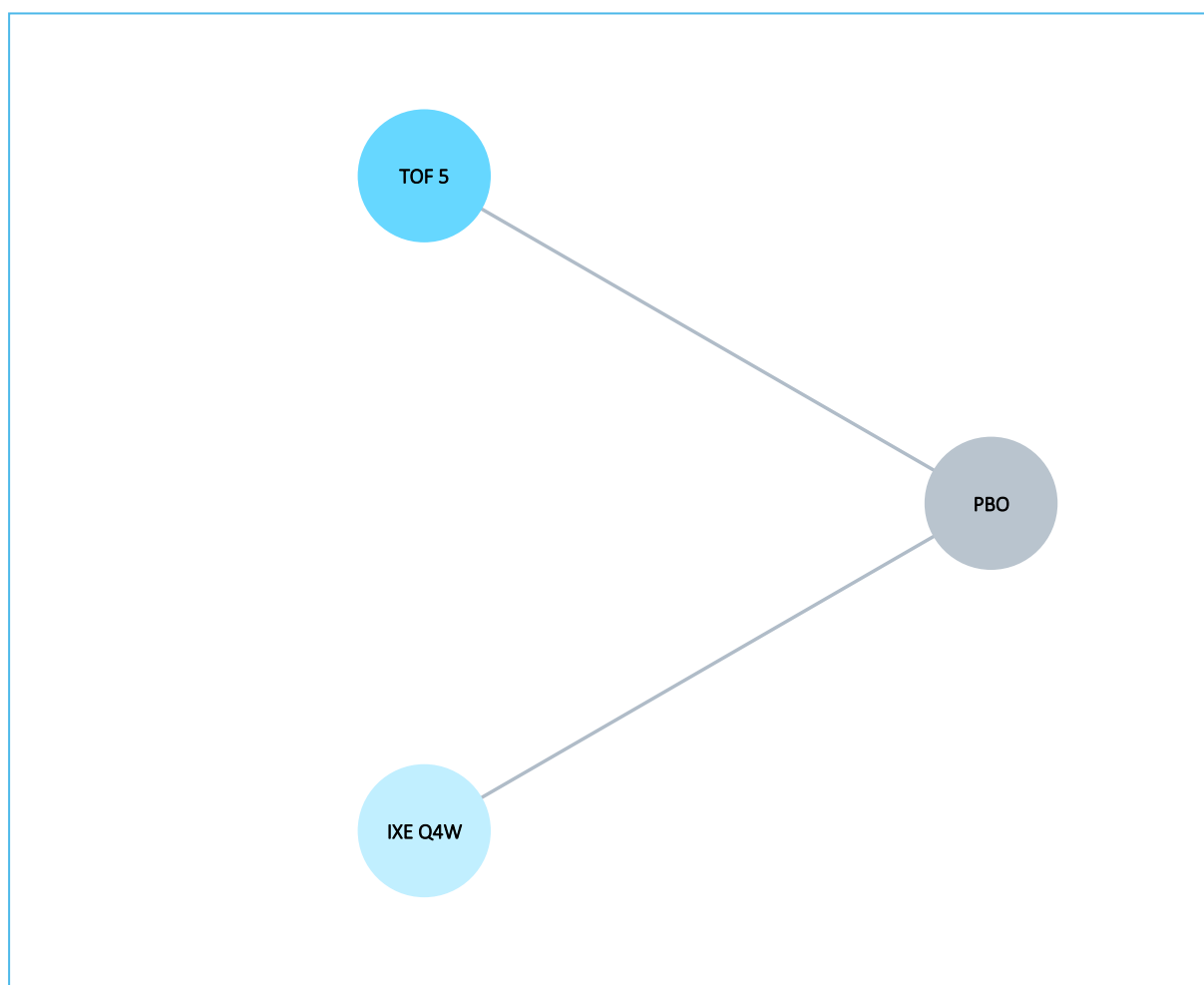
Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.8.3 Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNF α

Sieć zależności, którą tworzyły oceniane interwencje w ramach porównania pośredniego zmiany wyniku ASDAS w populacji chorych opornych na wcześniejsze leczenie podsumowano na wykresie poniżej. Dostępność danych dla populacji chorych opornych na wcześniejsze leczenie dla tego punktu końcowego pozwoliła na porównanie tofacytynibu jedynie z iksekizumabem, przez placebo.

Wykres 83. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASDAS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNF α .



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 127. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASDAS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNF α .

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
<i>Deodhar 2021</i>	TOF 5	30	-1,2 (0,13)
	PBO	31	-0,4 (0,13)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
COAST-W	IXE Q4W	114	-1,1 (0,10)
	PBO	104	-0,1 (0,10)

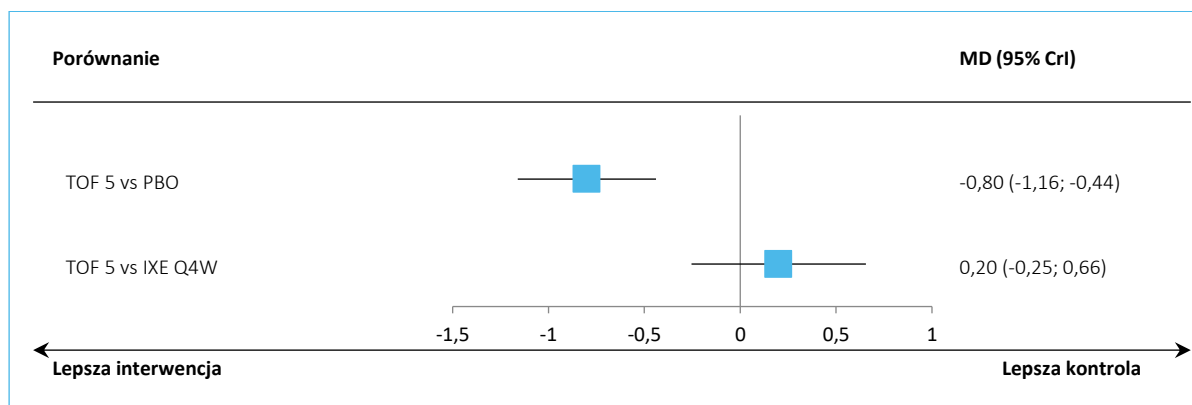
Wyniki porównania pośredniego zebrano w tabeli poniżej. Obserwowano podobne wartości parametru DIC pomiędzy analizowanymi modelami statystycznymi, w związku z czym preferowanym modelem był model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 128. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASDAS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 7,992	Model random DIC = 7,991
TOF 5 vs PBO	-0,80 (-1,16; -0,44)	-0,80 (-2,09; 0,50)
TOF 5 vs IXE Q4W	0,20 (-0,25; 0,66)	0,20 (-1,61; 2,01)

W obliczeniach porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku ASDAS w porównaniu tofacytynibu z iksekizumabem.

Wykres 84. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASDAS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



Wyniki porównania pośredniego dla wszystkich interwencji obecnych w sieci, uszeregowanych pod względem malejącego rankingu skuteczności klinicznej, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 129. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASDAS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

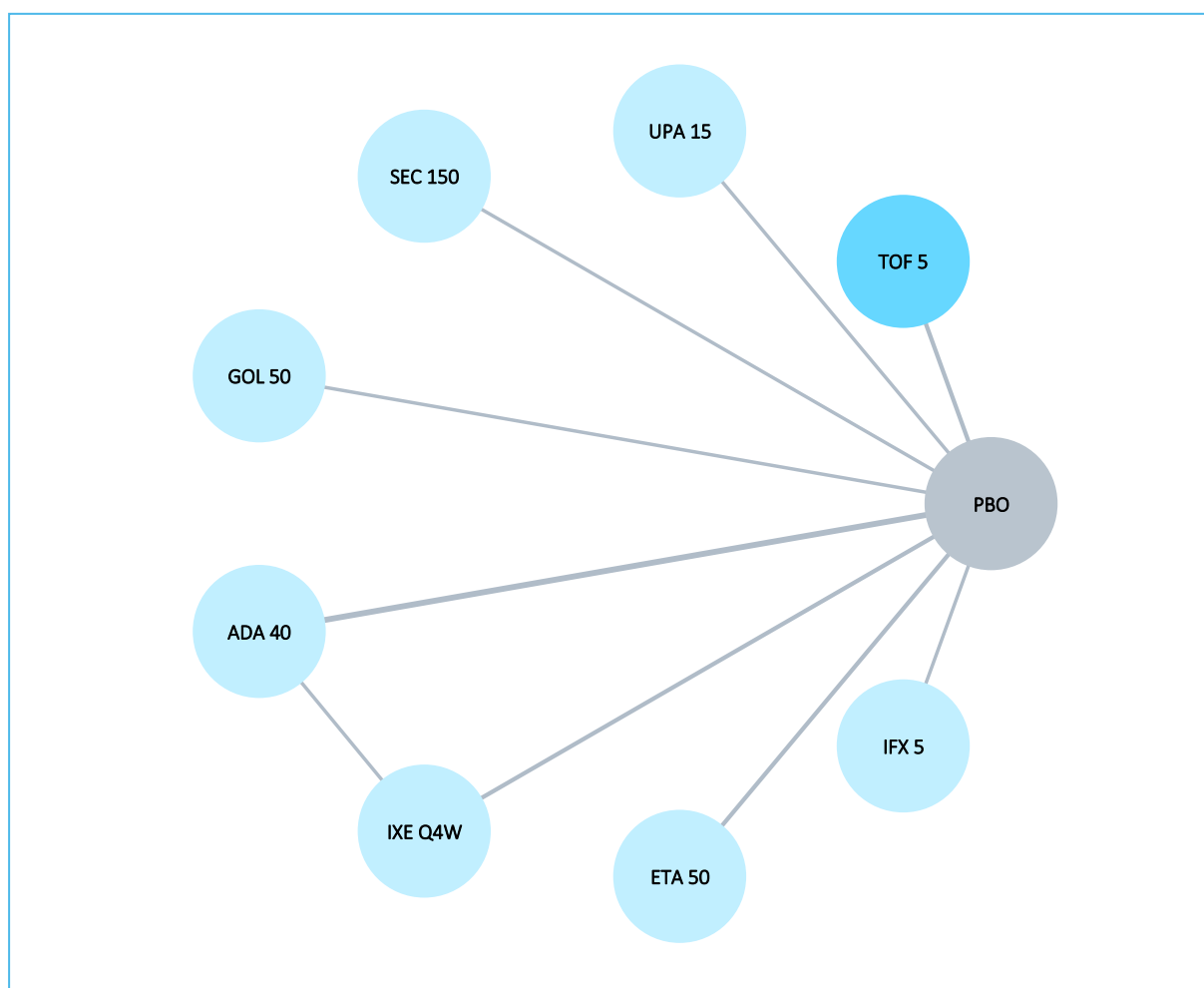
IXE Q4W		
-0,20 (-0,66; 0,25)	TOF 5	
-1,00 (-1,28; -0,72)	-0,80 (-1,16; -0,44)	PBO
SUCRA		
90,3%	59,7%	0,0%

6.3.9 CRP/hsCRP – marker stanu zapalnego

6.3.9.1 Populacja ogółem

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje oceniane w badaniach uwzględnionych w ocenie porównania pośredniego zmian stężenia białka c-reaktywnego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 85. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena CRP/hsCRP, populacja ogółem.



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach – średnie zmiany stężenia CRP (lub hsCRP) wraz z ich błędami standardowymi – podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 130. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
Van der Heijde 2017	PBO	51	-1,0 (2,52)
	TOF 5	52	-7,0 (1,25)
Deodhar 2021	PBO	129	-1,1 (0,10)
	TOF 5	131	-0,1 (0,10)
SELECT-AXIS1	UPA 15	93	-8,2 (1,50)
	PBO	94	0,2 (1,45)
MEASURE 2	SEC 150	72	-11,4 (1,96)
	PBO	74	1,5 (2,18)
GO-RAISE	GOL 50	138	-7,0 (1,23)

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
ATLAS	PBO	78	0,0 (1,59)
	ADA 40	208	-13,0 (1,00)
Huang 2014	PBO	107	-1,0 (1,00)
	ADA 40	229	-17,8 (1,57)
Lambert 2007	PBO	115	-4,2 (1,98)
	ADA 40	38	-14,0 (2,34)
COAST-V	ADA 40	90	-7,2 (1,87)
	IXE Q4W	81	-5,2 (1,98)
	PBO	87	1,4 (1,92)
COAST-W	IXE Q4W	114	-11,1 (2,60)
	PBO	104	9,7 (2,70)
Gorman 2002	ETA 50	20	-13,0 (3,22)
	PBO	20	5,0 (3,14)
ASCEND	ETA 50	379	-14,4 (0,74)
	PBO	187	-1,6 (1,03)
Braun 2002	IFX 5	34	-18,0 (2,47)
	PBO	35	-3,0 (2,37)

Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej. Z uwagi na fakt, że wskaźnik DIC był mniejszy (53,784 vs 59,944) dla modelu efektów losowych (*random*), przyjęto ten model jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

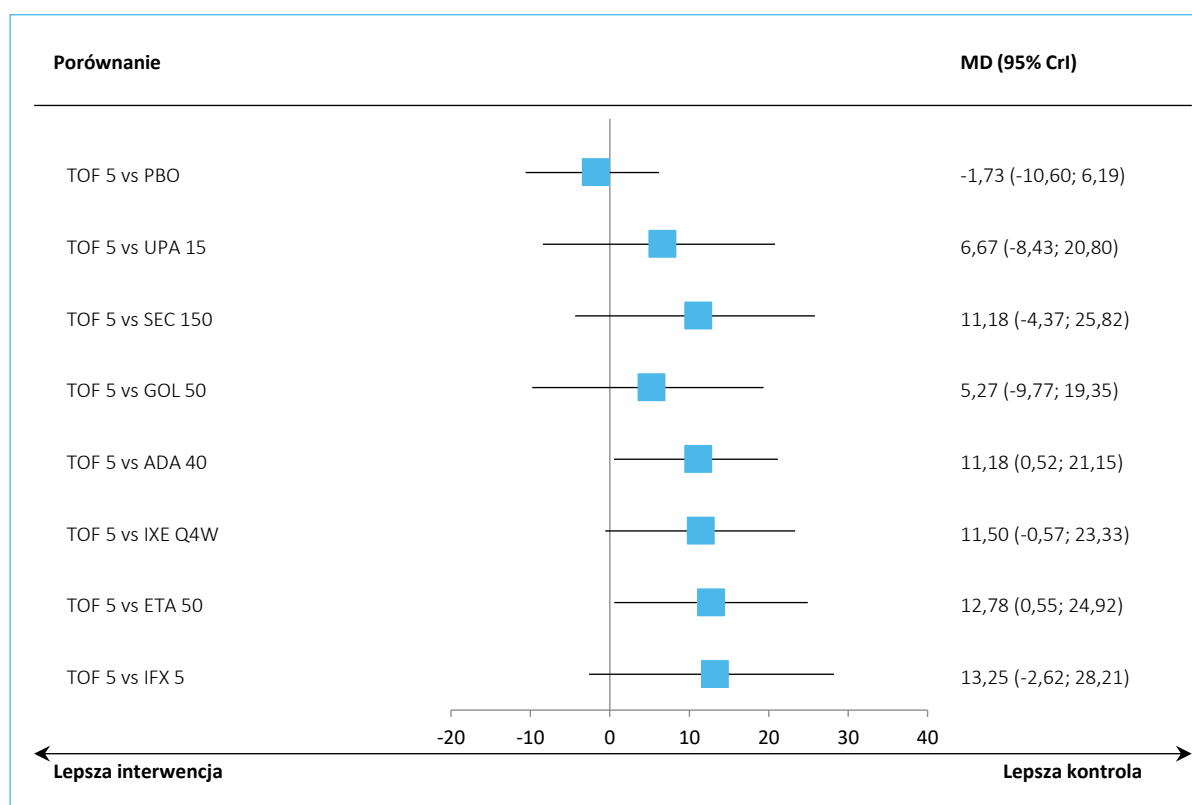
Tabela 131. Wyniki porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, populacja ogółem.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 59,944	Model random DIC = 53,784
TOF 5 vs PBO	0,94 (0,67; 1,22)	-1,73 (-10,60; 6,19)
TOF 5 vs UPA 15	9,34 (5,24; 13,43)	6,67 (-8,43; 20,80)
TOF 5 vs SEC 150	13,86 (8,10; 19,59)	11,18 (-4,37; 25,82)
TOF 5 vs GOL 50	7,95 (4,00; 11,90)	5,27 (-9,77; 19,35)
TOF 5 vs ADA 40	13,38 (11,31; 15,45)	11,18 (0,52; 21,15)
TOF 5 vs IXE Q4W	13,05 (9,01; 17,07)	11,50 (-0,57; 23,33)
TOF 5 vs ETA 50	14,13 (11,72; 16,53)	12,78 (0,55; 24,92)
TOF 5 vs IFX 5	15,94 (9,23; 22,66)	13,25 (-2,62; 28,21)

W większości przeprowadzonych porównań tofacytynibu z komparatorami uwzględnionymi w analizie porównania pośredniego wskazywała na brak istotnych różnic w zmianie stężenia białka c-reaktywnego. Wyjątek stanowiło porównanie z adalimumabem oraz etanarceptem – w obu przypadkach obserwowano wzrost stężenia białka c-reaktywnego po zastosowaniu tofacytynibu, odpowiednio MD = 11,18 (95% CrI: 0,52; 21,15) oraz MD = 12,78 (95% CrI: 0,55; 24,92).

Wyniki preferowanego modelu (*random*) podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 86. Wyniki porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, populacja ogółem.



W tabeli poniżej przedstawiono możliwe porównania wszystkich interwencji uwzględnionych w ocenie zmian stężenia białka c-reaktywnego. Interwencje uszeregowano wraz z malejącym rankingiem ich skuteczności w obrębie sieci porównania – kolumny bardziej na prawo zawierają mniej skuteczne interwencje. Efekt przedstawiony w komórkach tabeli dotyczy porównania interwencji określonej w kolumnie tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 132. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena CRP/hsCRP, populacja ogółem.

IFX 5										
-0,47 (-15,79; 15,66)	ETA 50									
-1,75 (-16,94; 14,09)	-1,28 (-13,64; 10,96)	IXE Q4W								
-2,07 (-16,26; 12,36)	-1,60 (-12,59; 8,80)	-0,32 (-9,88; 8,79)	ADA 40							
-2,07 (-20,09; 15,95)	-1,60 (-17,32; 13,32)	-0,32 (-15,80; 14,52)	0,00 (-13,97; 13,77)	SEC 150						
-6,58 (-24,14; 11,01)	-6,12 (-21,47; 8,35)	-4,84 (-19,88; 9,52)	-4,51 (-18,03; 8,74)	-4,51 (-21,84; 12,78)	UPA 15					
-7,98 (-25,52; 9,62)	-7,52 (-22,82; 6,96)	-6,24 (-21,28; 8,08)	-5,91 (-19,38; 7,34)	-5,91 (-23,18; 11,35)	-1,40 (-18,24; 15,45)	GOL 50				
-13,25 (-28,21; 2,62)	-12,78 (-24,92; -0,55)	-11,50 (-23,33; 0,57)	-11,18 (-21,15; -0,52)	-11,18 (-25,82; 4,37)	-6,67 (-20,80; 8,43)	-5,27 (-19,35; 9,77)	TOF 5			
-14,98 (-27,96; -1,99)	-14,52 (-23,79; -6,05)	-13,24 (-22,10; -4,99)	-12,91 (-19,04; -7,02)	-12,91 (-25,42; -0,42)	-8,40 (-20,38; 3,61)	-7,00 (-18,91; 4,92)	-1,73 (-10,60; 6,19)	PBO		
SUCRA										
75,0%	74,9%	67,8%	66,6%	65,5%	42,6%	36,3%	14,8%	6,5%		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.9.2 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie

Sieć zależności pomiędzy interwencjami w wariancie analizy w populacji chorych wcześniej nieleczonych prezentowała się tak samo jak dla oceny w ogólnej populacji. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim zostały podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 133. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
Van der Heijde 2017	TOF 5	51	-1,0 (2,52)
	PBO	52	-7,0 (1,25)
Deodhar 2021	TOF 5	105	-2,9 (0,85)
	PBO	102	-12,4 (0,86)
SELECT-AXIS1	UPA 15	93	-8,2 (1,50)
	PBO	94	0,2 (1,45)
MEASURE 2	SEC 150	44	-12,9 (2,17)
	PBO	45	0,0 (2,09)
GO-RAISE	GOL 50	138	-7,0 (1,23)
	PBO	78	0,0 (1,59)
ATLAS	ADA 40	208	-13,0 (1,00)
	PBO	107	-1,0 (1,00)
Huang 2014	ADA 40	229	-17,8 (1,57)
	PBO	115	-4,2 (1,98)
Lambert 2007	ADA 40	38	-14,0 (2,34)
	PBO	44	1,0 (2,12)
COAST-V	ADA 40	90	-7,2 (1,87)
	IXE Q4W	81	-5,2 (1,98)
	PBO	87	1,4 (1,92)
Gorman 2002	ETA 50	20	-13,0 (3,22)
	PBO	20	5,0 (3,14)
ASCEND	ETA 50	379	-14,4 (0,74)
	PBO	187	-1,6 (1,03)
Braun 2002	IFX 5	34	-18,0 (2,47)
	PBO	35	-3,0 (2,37)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach preferowano model *fixed*, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC dla tego modelu.

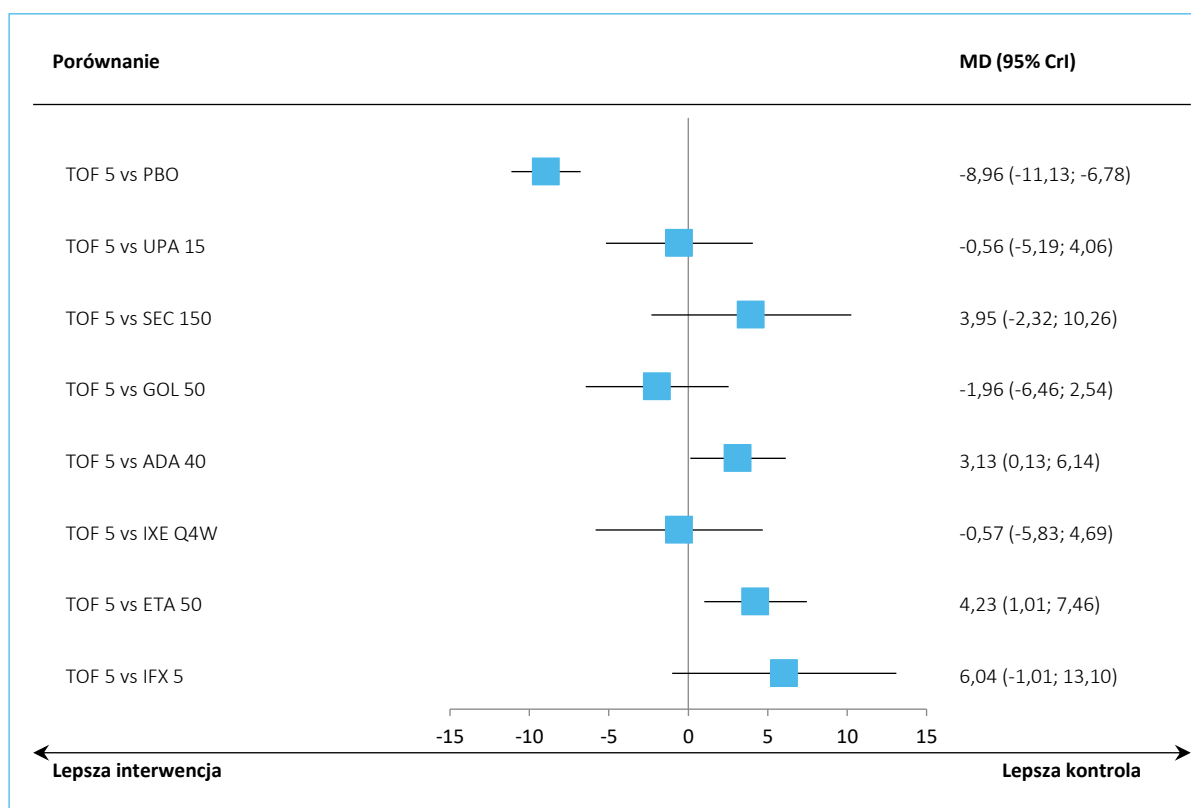
Tabela 134. Wyniki porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 45,439	Model random DIC = 46,849
TOF 5 vs PBO	-8,96 (-11,13;-6,78)	-8,47 (-13,10;-3,02)
TOF 5 vs UPA 15	-0,56 (-5,19; 4,06)	-0,08 (-8,48; 9,07)
TOF 5 vs SEC 150	3,95 (-2,32; 10,26)	4,42 (-4,96; 14,42)
TOF 5 vs GOL 50	-1,96 (-6,46; 2,54)	-1,47 (-9,86; 7,63)
TOF 5 vs ADA 40	3,13 (0,13; 6,14)	3,69 (-2,16; 10,42)
TOF 5 vs IXE Q4W	-0,57 (-5,83; 4,69)	-0,04 (-8,44; 9,04)
TOF 5 vs ETA 50	4,23 (1,01; 7,46)	5,35 (-1,11; 13,86)
TOF 5 vs IFX 5	6,04 (-1,01; 13,10)	6,54 (-3,38; 17,00)

Wyniki uzyskane w populacji chorych wcześniej nieleczonych odzwierciedlały wynik w populacji ogólnej: w większości przypadków nie odnotowano istotnych różnic, natomiast efekt terapeutyczny tofacytynibu w porównaniu z adalimumabem oraz etanerceptem był istotnie niższy, odpowiednio MD = 3,13 (95% CrI: 0,13; 6,14) oraz MD = 4,23 (95% CrI: 1,01; 7,46).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej (model *fixed*).

Wykres 87. Wyniki porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.



W tabeli poniżej podsumowano z kolei wyniki porównania pośredniego dla wszystkich ocenianych interwencji, uszeregowanych według malejącego rankingu skuteczności.

Tabela 135. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena CRP/hsCRP, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

IFX 5										
-1,82 (-8,94; 5,31)	ETA 50									
-2,09 (-11,04; 6,85)	-0,28 (-6,63; 6,12)	SEC 150								
-2,91 (-9,94; 4,11)	-1,10 (-4,26; 2,06)	-0,82 (-7,11; 5,42)	ADA 40							
-6,04 (-13,10; 1,01)	-4,23 (-7,46; -1,01)	-3,95 (-10,26; 2,32)	-3,13 (-6,14; -0,13)	TOF 5						
-6,61 (-14,86; 1,64)	-4,79 (-10,16; 0,56)	-4,52 (-12,15; 3,09)	-3,70 (-8,49; 1,09)	-0,57 (-5,83; 4,69)	IXE Q4W					
-6,60 (-14,46; 1,25)	-4,78 (-9,51; -0,05)	-4,51 (-11,71; 2,66)	-3,69 (-8,27; 0,88)	-0,56 (-5,19; 4,06)	0,01 (-6,28; 6,32)	UPA 15				
-8,00 (-15,78; -0,23)	-6,19 (-10,80; -1,58)	-5,91 (-13,02; 1,18)	-5,09 (-9,54; -0,64)	-1,96 (-6,46; 2,54)	-1,40 (-7,62; 4,83)	-1,40 (-7,07; 4,27)	GOL 50			
-15,00 (-21,70; -8,30)	-13,18 (-15,58; -10,79)	-12,91 (-18,83; -7,01)	-12,09 (-14,16; -10,02)	-8,96 (-11,13; -6,78)	-8,39 (-13,19; -3,59)	-8,40 (-12,48; -4,31)	-7,00 (-10,94; -3,06)	PBO		
SUCRA										
87,3%	81,5%	75,0%	71,3%	39,5%	35,9%	35,4%	24,1%	0,0%		

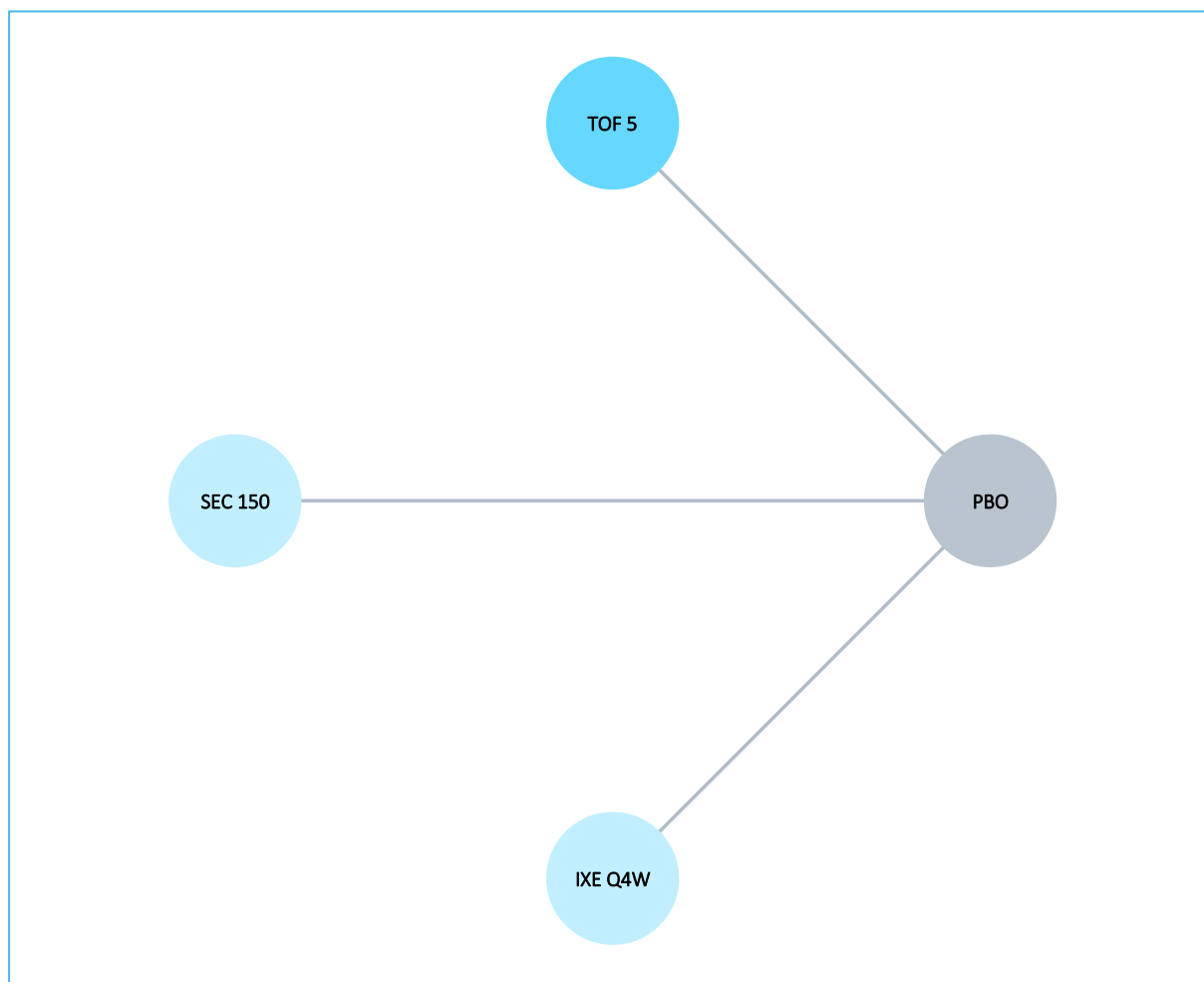
Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.9.3 Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi

Dane odnośnie zmian stężenia CRP/hsCRP w podgrupach chorych opornych na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi przedstawiono w badaniu *Deodhar 2021*, w którym oceniano tofacytynib, a także w próbie *MEASURE 2* oceniającej sekukinumab oraz w próbie *COAST-W*, w której oceniano iksekizumab. Sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 88. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena CRP/hsCRP, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 136. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
<i>Deodhar 2021</i>	TOF 5	31	2,0 (2,48)
	PBO	31	-8,4 (2,46)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
MEASURE 2	SEC 150	28	-9,0 (3,73)
	PBO	29	3,9 (4,53)
COAST-W	IXE Q4W	114	-11,1 (2,60)
	PBO	104	9,7 (2,70)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na zbliżone wartości parametru DIC, w obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

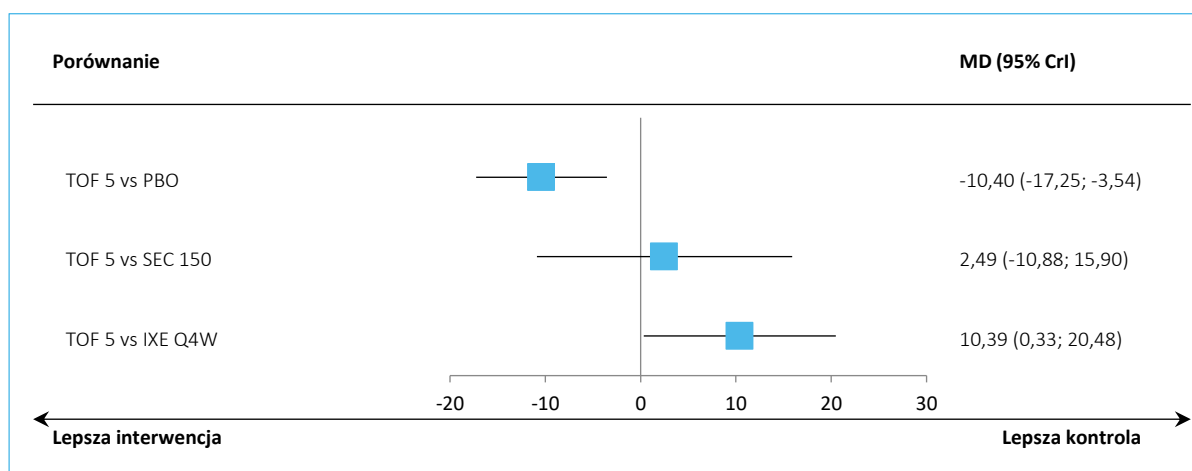
Tabela 137. Wyniki porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 12,011	Model random DIC = 12,005
TOF 5 vs PBO	-10,40 (-17,25; -3,54)	-10,38 (-37,20; 16,47)
TOF 5 vs SEC 150	2,49 (-10,88; 15,90)	2,49 (-36,33; 41,22)
TOF 5 vs IXE Q4W	10,39 (0,33; 20,48)	10,40 (-27,61; 48,49)

W porównaniu z sekukinumabem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, natomiast porównanie z iksekizumabem wskazywało na istotnie mniejszy efekt po stronie tofacytynibu.

Wyniki porównania pośredniego (model *fixed*) dodatkowo podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 89. Wyniki porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie wszystkich interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim (interwencja w kolumnie vs interwencja w wierszu), uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Tabela 138. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena CRP/hsCRP, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

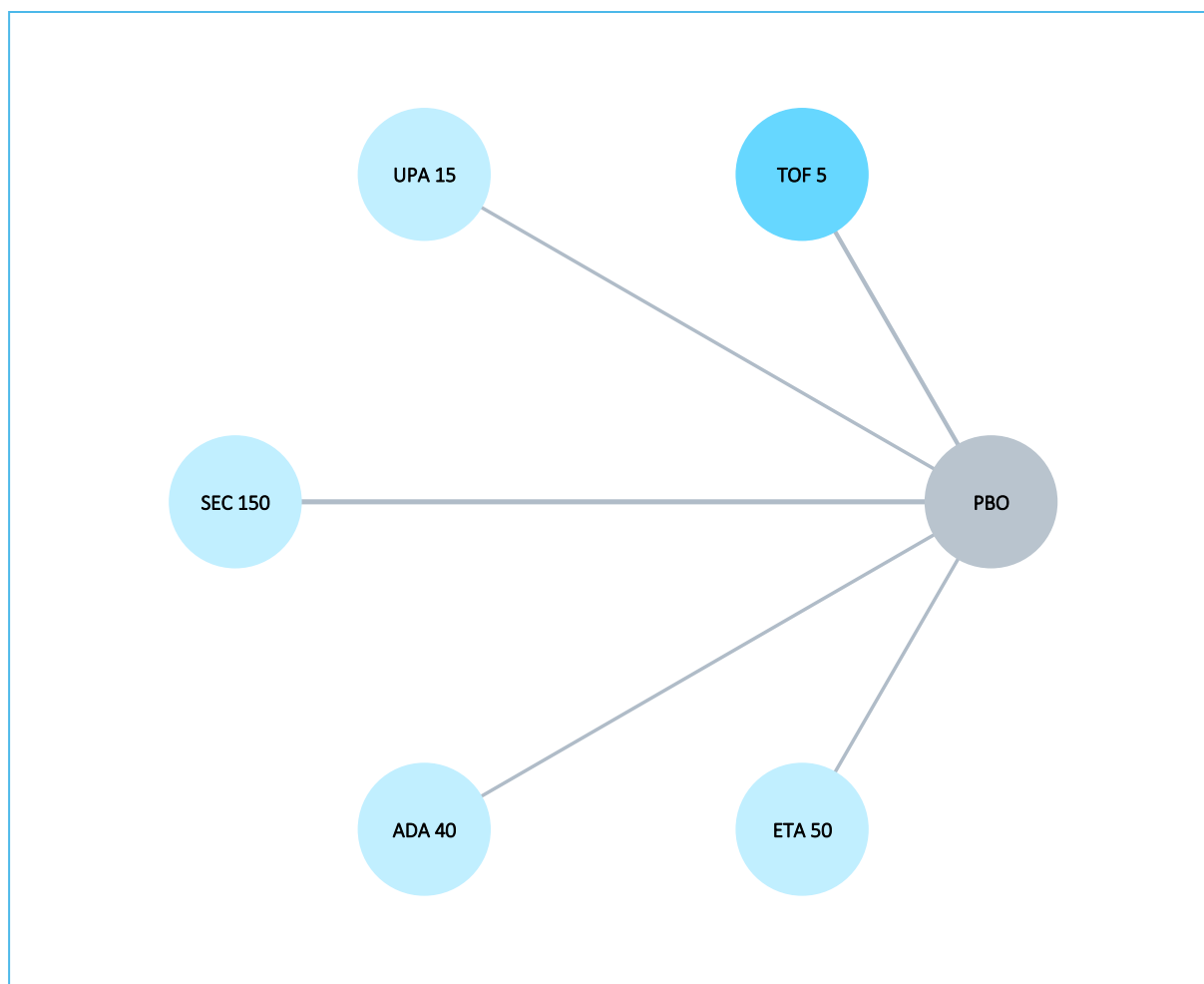
IXE Q4W			
-7,90 (-21,56; 5,76)	SEC 150		
-10,39 (-20,48; -0,33)	-2,49 (-15,90; 10,88)	TOF 5	
-20,79 (-28,13; -13,43)	-12,90 (-24,41; -1,42)	-10,40 (-17,25; -3,54)	PBO
SUCRA			
95,0%	95,0%	95,0%	95,0%

6.3.10 ASQoL – jakość życia w przebiegu ZZSK

6.3.10.1 Populacja ogółem

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim zmiany jakości życia pacjentów (wyrażonej zmianą wyniku kwestionariusza ASQoL).

Wykres 90. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASQoL, populacja ogółem.



W tabeli poniżej zestawiono dane z poszczególnych badań – średnie zmiany wyniku skali ASQoL wraz z ich błędem standardowym – które wykorzystano w obliczeniach porównania pośredniego.

Tabela 139. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASQoL.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
<i>Van der Heijde 2017</i>	TOF 5	52	-4,8 (0,60)
	PBO	51	-2,5 (0,60)
<i>Deodhar 2021</i>	TOF 5	129	-4,0 (0,40)
	PBO	130	-2,0 (0,41)
<i>SELECT-AXIS1</i>	UPA 15	88	-4,2 (0,22)
	PBO	88	-2,7 (0,23)
<i>MEASURE 2</i>	SEC 150	67	-4,1 (0,55)
	PBO	66	-1,4 (0,54)
<i>MEASURE 4</i>	SEC 150	116	-3,8 (0,43)
	PBO	117	-2,8 (0,43)

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
MEASURE 5	SEC 150	305	-4,8 (0,27)
	PBO	153	-2,9 (0,38)
ATLAS	ADA 40	208	-3,2 (0,30)
	PBO	107	-1,0 (0,40)
Gorman 2002	ETA 50	15	-3,3 (0,97)
	PBO	17	-0,1 (0,43)

Wyniki porównania pośredniego zaprezentowano w tabeli poniżej. Ponieważ wartość parametru DIC była zbliżona pomiędzy obydwoma rozpatrywanymi modelami, jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (DIC = 29,401 vs DIC= 30,444).

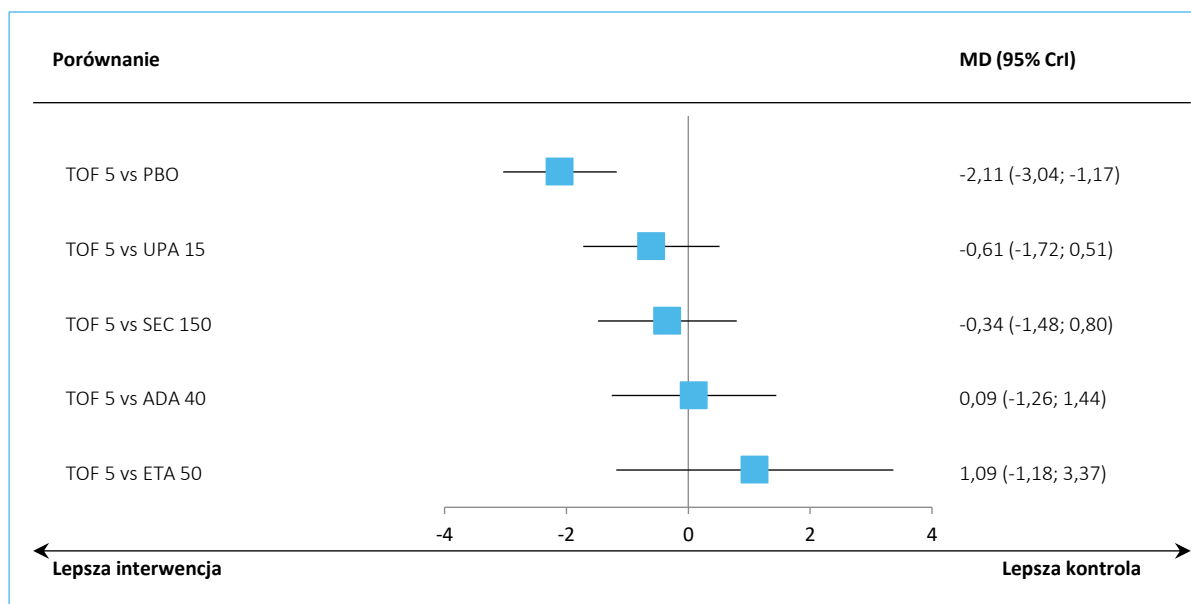
Tabela 140. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASQoL, populacja ogółem.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 29,401	Model random DIC = 30,444
TOF 5 vs PBO	-2,11 (-3,04;-1,17)	-2,13 (-3,97;-0,32)
TOF 5 vs UPA 15	-0,61 (-1,72; 0,51)	-0,63 (-3,62; 2,31)
TOF 5 vs SEC 150	-0,34 (-1,48; 0,80)	-0,34 (-2,65; 2,00)
TOF 5 vs ADA 40	0,09 (-1,26; 1,44)	0,07 (-3,00; 3,08)
TOF 5 vs ETA 50	1,09 (-1,18; 3,37)	1,07 (-2,43; 4,51)

W porównaniu z innymi aktywnymi komparatorami uwzględnionymi w sieci porównania pośredniego, tofacytynib podobnie wpływał na jakość życia leczonych pacjentów – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami aktywnych interwencji w zmianie wyniku ASQoL.

Wyniki dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 91. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASQoL, populacja ogółem.



Poniższa tabela zawiera z kolei porównanie wszystkich interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Interwencje uszeregowano zgodnie z rankingiem ich skuteczności (malejącym wraz z kolejnymi kolumnami), natomiast efekt prezentowanych w komórkach tabeli dotyczył porównania interwencji określonej w kolumnie tabeli z interwencją określoną wierszem tabeli.

Tabela 141. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASQoL, populacja ogółem.

ETA 50	ADA 40	TOF 5	SEC 150	UPA 15	PBO
-1,00 (-3,30; 1,30)					
-1,09 (-3,37; 1,19)	-0,09 (-1,44; 1,26)				
-1,64 (-3,82; 0,54)	-0,44 (-1,62; 0,74)	-0,34 (-1,48; 0,80)			
-1,70 (-3,87; 0,47)	-0,70 (-1,86; 0,46)	-0,61 (-1,72; 0,51)	-0,26 (-1,17; 0,64)		
-3,20 (-5,28; -1,12)	-2,20 (-3,18; -1,22)	-2,11 (-3,04; -1,17)	-1,76 (-2,42; -1,11)	-1,50 (-2,12; -0,87)	
SUCRA					
89,4%	68,0%	64,0%	46,5%	32,2%	0,0%

6.3.10.2 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie

Sieć wykorzystana w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny zmian wyniku ASQoL w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych miała taką samą postać, jak ta w analizie populacji ogólnej. Wyjściowe dane wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Tabela 142. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASQoL, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
Van der Heijde 2017	TOF 5	52	-4,8 (0,60)
	PBO	51	-2,5 (0,60)
SELECT-AXIS1	UPA 15	88	-4,2 (0,22)
	PBO	88	-2,7 (0,23)
MEASURE 2	SEC 150	43	-5,0 (0,70)
	PBO	43	-1,9 (0,70)
MEASURE 4	SEC 150	85	-4,5 (0,50)
	PBO	83	-3,3 (0,51)
MEASURE 5	SEC 150	240	-4,7 (0,31)
	PBO	122	-3,1 (0,43)
ATLAS	ADA 40	208	-3,2 (0,30)
	PBO	107	-1,0 (0,40)
Gorman 2002	ETA 50	15	-3,3 (0,97)
	PBO	17	-0,1 (0,43)

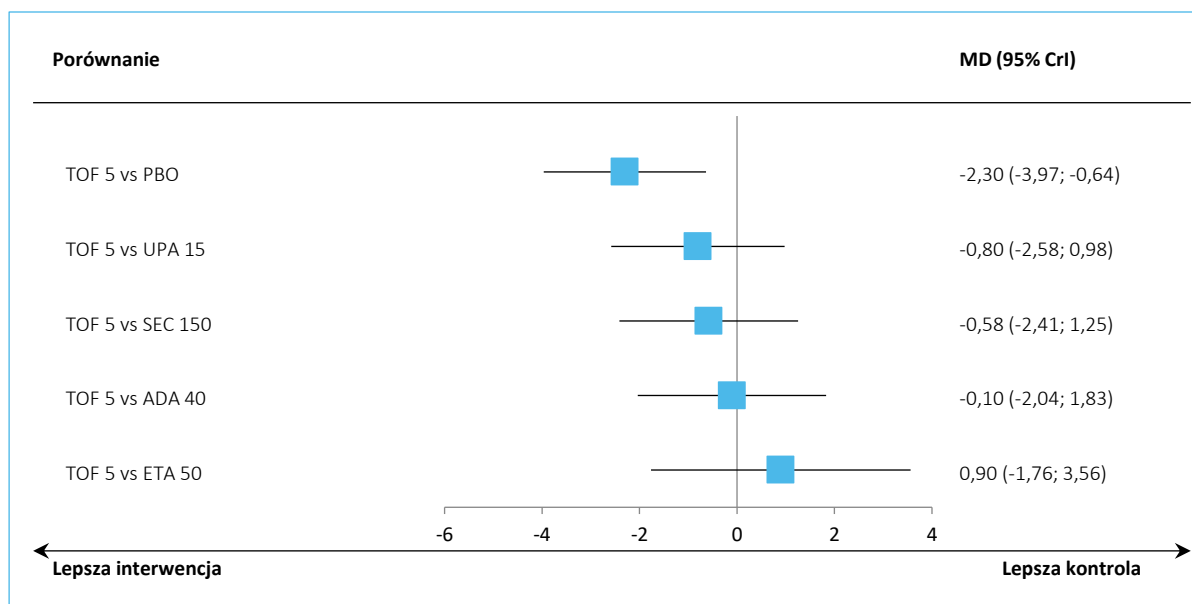
Tabela poniżej przedstawia podsumowanie wyników porównania pośredniego. Z uwagi na nieco niższą wartość wskaźnika DIC dla modelu *fixed*, został on wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 143. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASQoL, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	<u>Model random</u>
	DIC = 26,467	DIC = 27,287
TOF 5 vs PBO	-2,30 (-3,97; -0,64)	-2,30 (-5,65; 1,07)
TOF 5 vs UPA 15	-0,80 (-2,58; 0,98)	-0,80 (-5,34; 3,77)
TOF 5 vs SEC 150	-0,58 (-2,41; 1,25)	-0,45 (-4,22; 3,48)
TOF 5 vs ADA 40	-0,10 (-2,04; 1,83)	-0,10 (-4,69; 4,50)
TOF 5 vs ETA 50	0,90 (-1,76; 3,56)	0,90 (-3,97; 5,78)

W wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównań tofacytynibu z aktywnymi interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim. Wyniki te podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 92. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASQoL, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.



W tabeli poniżej zamieszczono z kolei wyniki porównania pośredniego dla ocenianych interwencji, uszeregowanych według malejącej skuteczności (interwencje w kolejnych kolumnach charakteryzują się mniejszym rankingiem skuteczności). Porównanie przedstawione w danej komórce tabeli dotyczy porównania interwencji określonej w kolumnie tabeli, względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 144. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASQoL, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

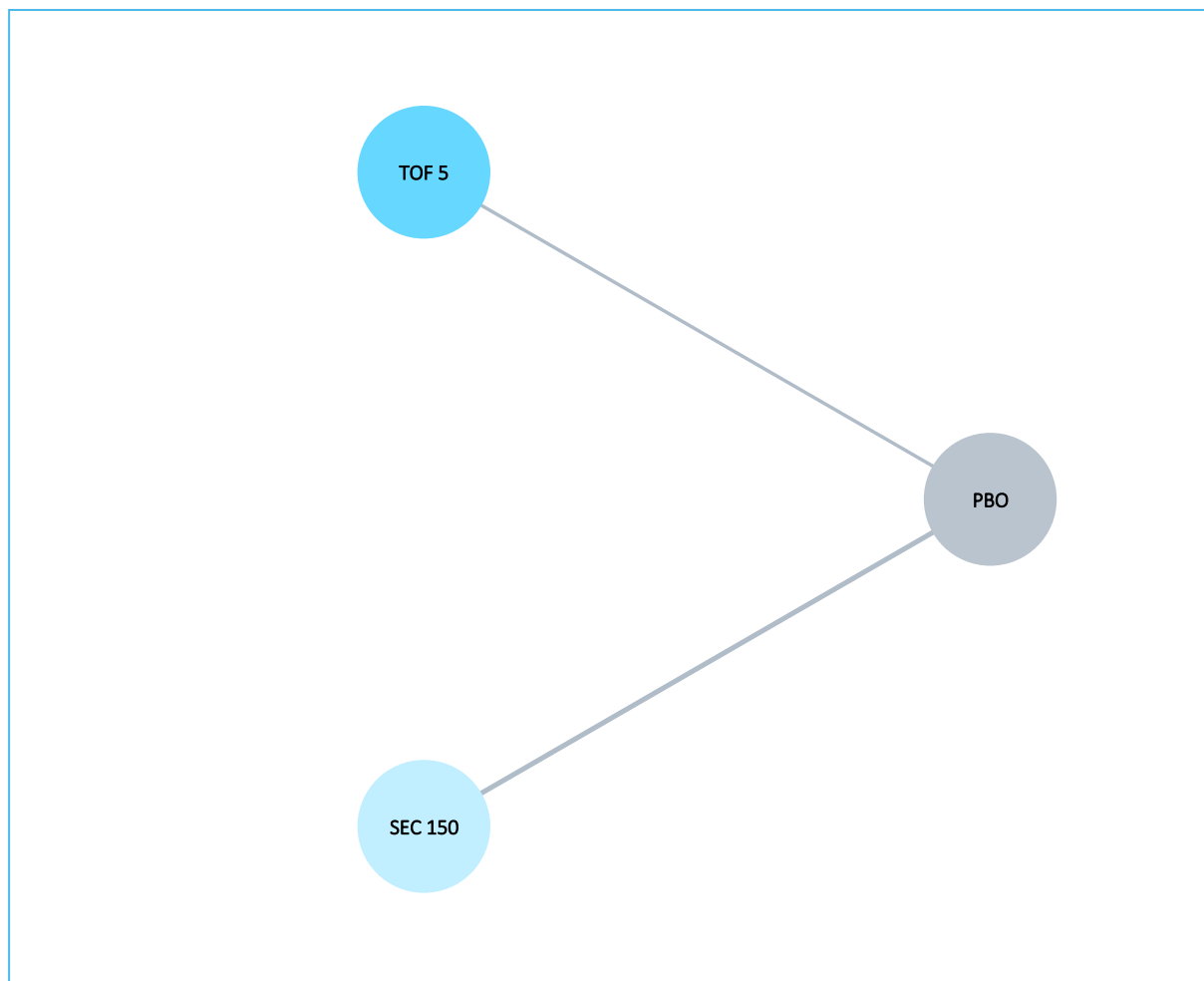
ETA 50					
-0,90 (-3,56; 1,76)	TOF 5				
-1,00 (-3,30; 1,29)	-0,10 (-2,04; 1,83)	ADA 40			
-1,47 (-3,70; 0,74)	-0,58 (-2,41; 1,25)	-0,48 (-1,72; 0,77)	SEC 150		
-1,70 (-3,87; 0,47)	-0,80 (-2,58; 0,98)	-0,70 (-1,86; 0,46)	-0,22 (-1,21; 0,77)	UPA 15	
-3,20 (-5,28; -1,12)	-2,30 (-3,97; -0,64)	-2,20 (-3,18; -1,22)	-1,72 (-2,49; -0,96)	-1,50 (-2,13; -0,88)	PBO
SUCRA					
87,8%	66,8%	66,2%	45,2%	34,0%	0,1%

6.3.10.3 Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi

Dane odnośnie zmian stężenia CRP/hsCRP w podgrupach chorych opornych na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi przedstawiono w badaniu *Deodhar 2021*, w którym oceniano tofacytynib, a także w

próbach *MEASURE 2*, *MEASURE 4* oraz *MEASURE 5* oceniających sekukinumab. Sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 93. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASQoL, choroby oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



Wyjściowe dane, które wykorzystano w obliczeniach, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 145. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASQoL, choroby oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
<i>Deodhar 2021</i>	TOF 5	31	-2,8 (0,60)
	PBO	31	-2,3 (0,80)
<i>MEASURE 2</i>	SEC 150	23	-2,4 (0,80)
	PBO	23	-0,5 (0,80)
<i>MEASURE 4</i>	SEC 150	31	-2,7 (0,80)
	PBO	34	-2,5 (0,76)

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
MEASURE 5	SEC 150	65	-5,2 (0,62)
	PBO	31	-2,3 (0,80)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na zbliżone wartości parametru DIC, w obliczeniach przyjęto model *fixed* jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

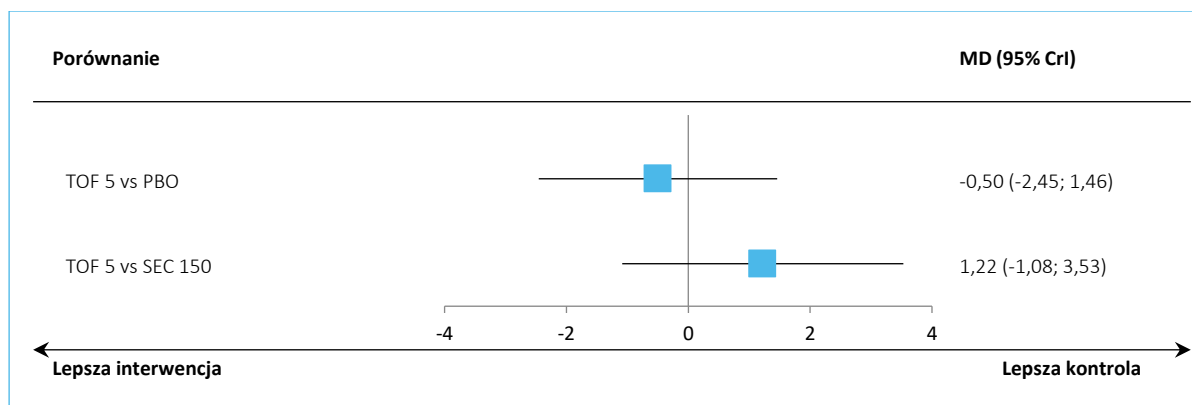
Tabela 146. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASQoL, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCs/TNFi.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 15,160	Model random DIC = 15,281
TOF 5 vs PBO	-0,50 (-2,45; 1,46)	-0,50 (-4,17; 3,15)
TOF 5 vs SEC 150	1,22 (-1,08; 3,53)	1,18 (-3,10; 5,40)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu tofacytynibu oraz iksekizumabu w zakresie różnic w zmianie wyniku ASQoL.

Uzyskane wyniki dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 94. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASQoL, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCs/TNFi.



Porównanie interwencji ocenianych w porównaniu pośrednim, uszeregowanych dodatkowo zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 147. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASQoL, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

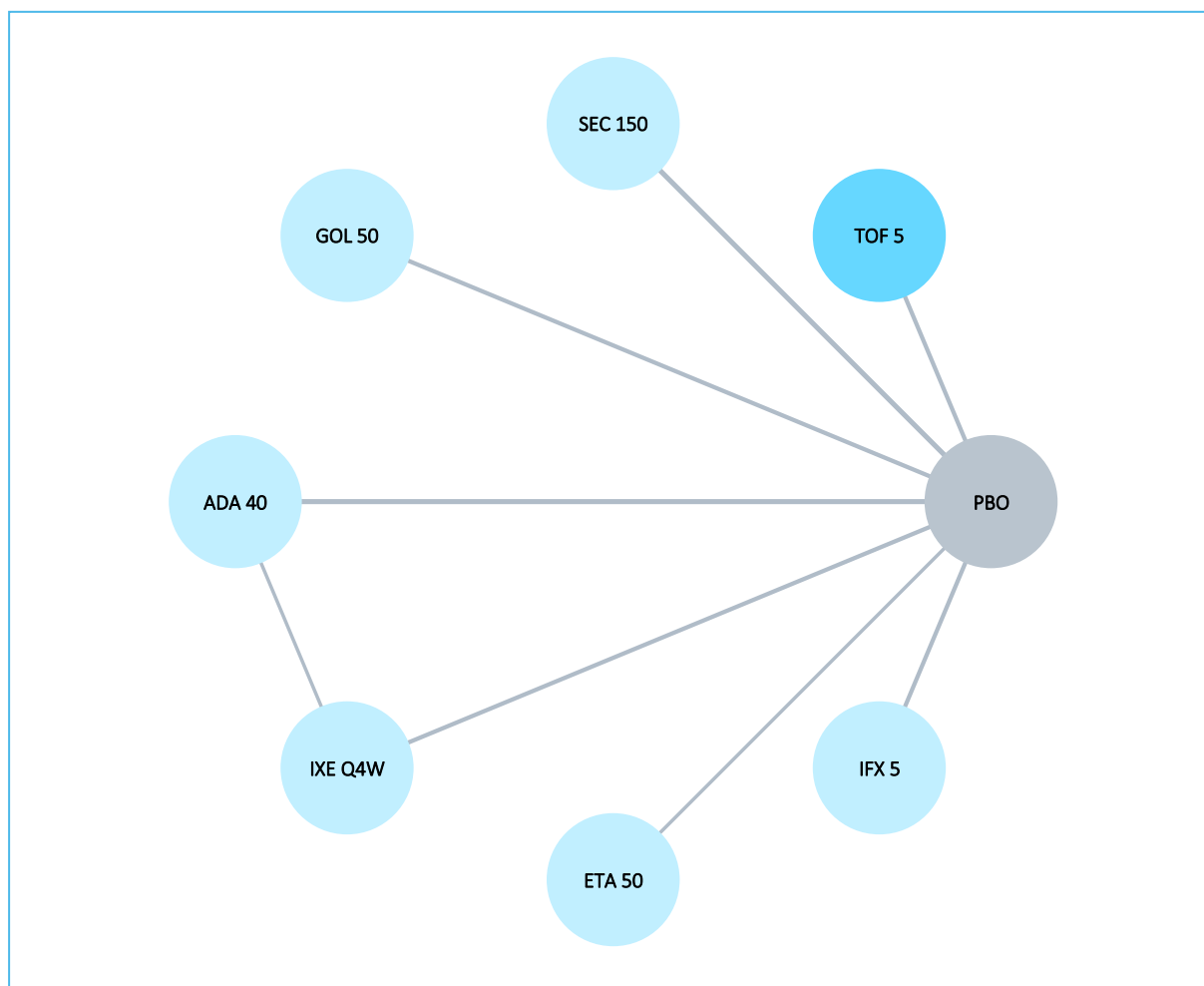
SEC 150		
-1,22 (-3,53; 1,08)	TOF 5	
-1,72 (-2,94; -0,50)	-0,50 (-2,45; 1,46)	PBO
SUCRA		
92,4%	42,1%	15,5%

6.3.11 SF-36 PCS – jakość życia (komponenta fizyczna)

6.3.11.1 Populacja ogółem

Na wykresie poniżej zaprezentowano sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim dla zmian wyniku skali SF-36 PCS.

Wykres 95. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena SF-36 PCS, populacja ogółem.



W tabeli poniżej zebrano dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego. Z badań ekstrahowano średnie wartości ocenianego efektu (zmiany wyniku SF-36 PCS), wraz z ich błędem standardowym.

Tabela 148. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
<i>Van der Heijde 2017</i>	TOF 5	52	6,5 (0,90)
	PBO	51	2,7 (0,90)
<i>Deodhar 2021</i>	TOF 5	129	6,7 (0,59)
	PBO	130	3,1 (0,59)
<i>MEASURE 2</i>	SEC 150	67	6,4 (0,79)
	PBO	66	2,1 (0,79)
<i>MEASURE 4</i>	SEC 150	116	5,9 (0,70)
	PBO	117	4,5 (0,69)

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
MEASURE 5	SEC 150	305	7,4 (0,38)
	PBO	153	4,6 (0,53)
Bao 2014	GOL 50	108	6,3 (0,76)
	PBO	105	1,6 (0,60)
GO-RAISE	GOL 50	138	7,3 (0,66)
	PBO	78	2,4 (0,81)
ATLAS	ADA 40	208	6,9 (0,60)
	PBO	107	1,6 (0,80)
Huang 2014	ADA 40	229	6,6 (0,42)
	PBO	115	4,0 (0,59)
COAST-V	ADA 40	90	6,9 (0,73)
	IXE Q4W	81	7,7 (0,78)
	PBO	87	3,6 (0,75)
COAST-W	IXE Q4W	114	6,6 (0,80)
	PBO	104	1,4 (0,80)
ASCEND	ETA 50	190	10,8 (0,90)
	PBO	97	8,0 (1,10)
ASSERT	IFX 5	201	10,8 (0,54)
	PBO	78	1,9 (0,81)
Braun 2002	IFX 5	34	15,0 (1,32)
	PBO	35	-1,6 (1,21)

W tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania pośredniego tofacytynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim. Z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC dla modelu *random* (58,524 vs 65,644), wybrano go jako lepiej dopasowującego analizowane dane.

Tabela 149. Wyniki porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, populacja ogółem.

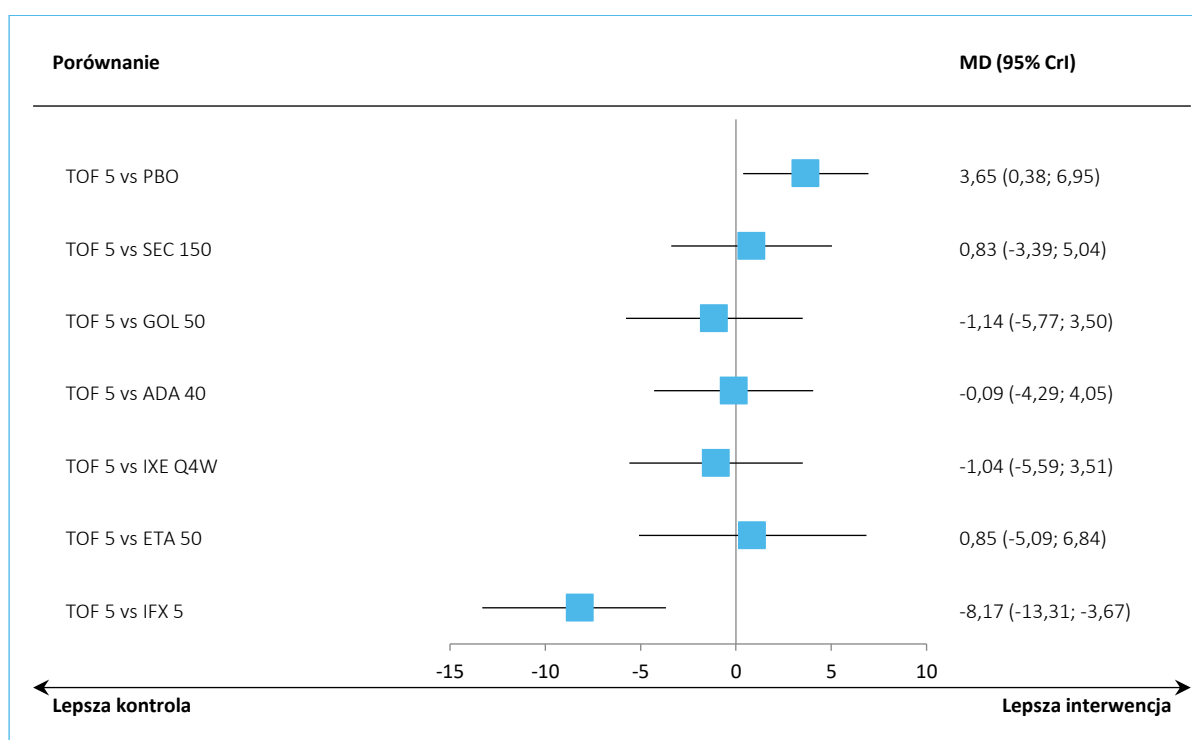
Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 65,644	Model random DIC = 58,524
TOF 5 vs PBO	3,62 (2,26; 4,99)	3,65 (0,38; 6,95)
TOF 5 vs SEC 150	0,85 (-0,82; 2,52)	0,83 (-3,39; 5,04)
TOF 5 vs GOL 50	-1,17 (-3,12; 0,78)	-1,14 (-5,77; 3,50)
TOF 5 vs ADA 40	0,09 (-1,60; 1,78)	-0,09 (-4,29; 4,05)
TOF 5 vs IXE Q4W	-1,00 (-2,99; 0,99)	-1,04 (-5,59; 3,51)
TOF 5 vs ETA 50	0,82 (-2,28; 3,93)	0,85 (-5,09; 6,84)

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 65,644	Model random DIC = 58,524
TOF 5 vs IFX 5	-7,03 (-9,20;-4,87)	-8,17 (-13,31;-3,67)

Ogółem, w większości rozpatrywanych porównań tofacytynibu z aktywnymi interwencjami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku skali SF-36 PCS. W porównaniu z infliksymabem różnica była istotna statystycznie i świadczyło o istotnym pogorszeniu jakości życia u pacjentów leczonych tofacytynibem w porównaniu z infliksymabem: MD = -8,17 (95% CI: -13,31; -3,67).

Wyniki uzyskane w modelu efektów losowych podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 96. Wyniki porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, populacja ogółem.



Dodatkowo, w tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania wszystkich interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności (interwencje na prawo mają niższy ranking). Wartości efektu przedstawionego w danej komórce tabeli obliczono dla porównania interwencji określonej kolumną tabeli, z interwencją określoną wierszem tabeli.

Tabela 150. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena SF-36 PCS, populacja ogółem.

IFX 5								
7,03 (2,55; 12,16)	GOL 50							
7,13 (2,71; 12,18)	0,11 (-4,46; 4,63)	IXE Q4W						
8,08 (4,02; 12,73)	1,05 (-3,14; 5,15)	0,94 (-2,65; 4,49)	ADA 40					
8,17 (3,67; 13,31)	1,14 (-3,50; 5,77)	1,04 (-3,51; 5,59)	0,09 (-4,05; 4,29)	TOF 5				
9,02 (3,22; 15,45)	2,00 (-3,95; 7,95)	1,89 (-3,98; 7,83)	0,95 (-4,62; 6,60)	0,85 (-5,09; 6,84)	ETA 50			
9,00 (4,92; 13,72)	1,97 (-2,24; 6,14)	1,87 (-2,25; 5,98)	0,92 (-2,75; 4,61)	0,83 (-3,39; 5,04)	-0,03 (-5,68; 5,59)	SEC 150		
11,82 (8,58; 15,68)	4,80 (1,53; 8,06)	4,69 (1,54; 7,86)	3,75 (1,21; 6,35)	3,65 (0,38; 6,95)	2,80 (-2,18; 7,77)	2,83 (0,21; 5,47)	PBO	
SUCRA								
99,8%	65,8%	64,6%	49,0%	47,8%	36,8%	33,8%	2,4%	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.11.2 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie

Sieć zależności pomiędzy interwencjami w wariancie analizy w populacji chorych wcześniej nieleczonych prezentowała się tak samo jak dla oceny w ogólnej populacji – z sieci nie wykluczono żadnego badania, zmieniono tylko wykorzystane dane źródłowe. Zostały one podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 151. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
Van der Heijde 2017	TOF 5	52	6,5 (0,90)
	PBO	51	2,7 (0,90)
Deodhar 2021	TOF 5	102	7,7 (0,61)
	PBO	105	3,7 (0,60)
MEASURE 2	SEC 150	43	7,5 (1,00)
	PBO	43	3,0 (1,00)
MEASURE 4	SEC 150	85	6,7 (0,80)
	PBO	83	5,2 (0,82)
MEASURE 5	SEC 150	240	7,4 (0,43)
	PBO	122	4,9 (0,60)
Bao 2014	GOL 50	108	6,3 (0,76)
	PBO	105	1,6 (0,60)
GO-RAISE	GOL 50	138	7,3 (0,66)
	PBO	78	2,4 (0,81)
ATLAS	ADA 40	208	6,9 (0,60)
	PBO	107	1,6 (0,80)
Huang 2014	ADA 40	229	6,6 (0,42)
	PBO	115	4,0 (0,59)
COAST-V	ADA 40	90	6,9 (0,73)
	IXE Q4W	81	7,7 (0,78)
	PBO	87	3,6 (0,75)
ASCEND	ETA 50	190	10,8 (0,90)
	PBO	97	8,0 (1,10)
ASSERT	IFX 5	201	10,8 (0,54)
	PBO	78	1,9 (0,81)
Braun 2002	IFX 5	34	15,0 (1,32)
	PBO	35	-1,6 (1,21)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach preferowano model efektów losowych, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu.

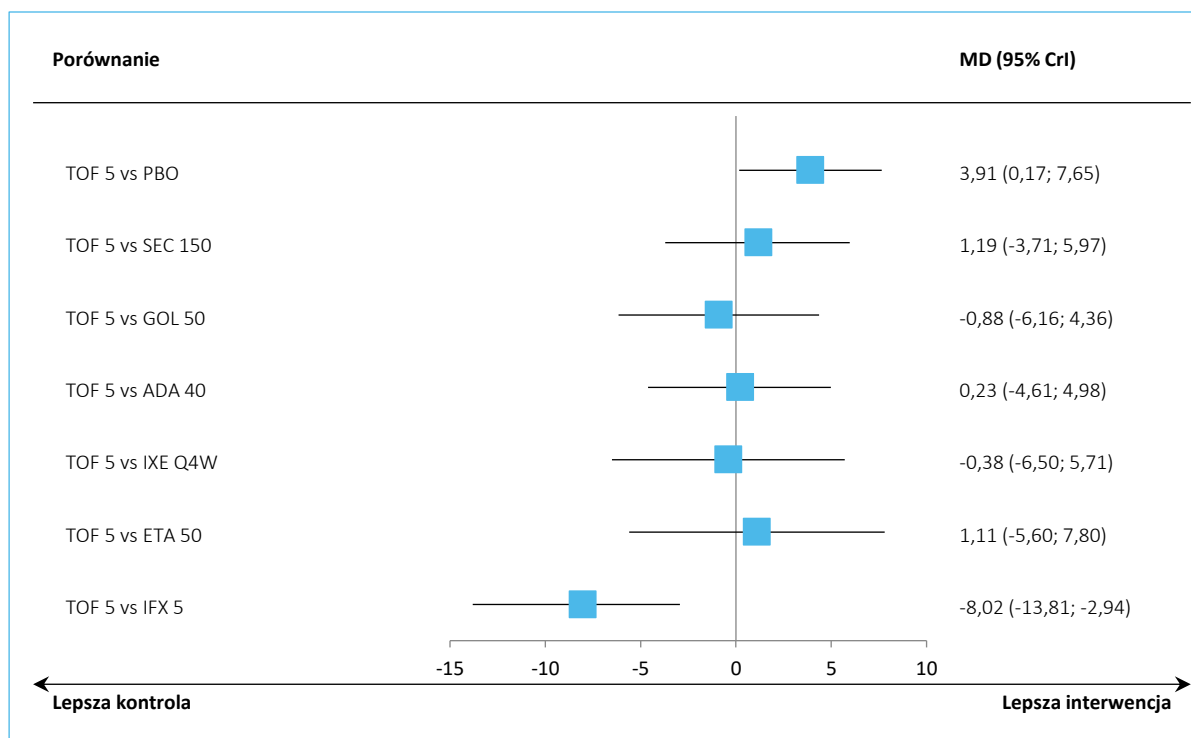
Tabela 152. Wyniki porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 61,887	Model random DIC = 54,530
TOF 5 vs PBO	3,94 (2,54; 5,33)	3,91 (0,17; 7,65)
TOF 5 vs SEC 150	1,39 (-0,40; 3,17)	1,19 (-3,71; 5,97)
TOF 5 vs GOL 50	-0,85 (-2,82; 1,11)	-0,88 (-6,16; 4,36)
TOF 5 vs ADA 40	0,47 (-1,26; 2,18)	0,23 (-4,61; 4,98)
TOF 5 vs IXE Q4W	-0,25 (-2,61; 2,11)	-0,38 (-6,50; 5,71)
TOF 5 vs ETA 50	1,13 (-1,98; 4,25)	1,11 (-5,60; 7,80)
TOF 5 vs IFX 5	-6,72 (-8,90;-4,54)	-8,02 (-13,81;-2,94)

W większości rozpatrywanych porównań tofacytynibu z aktywnymi interwencjami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku skali SF-36 PCS. W porównaniu z infliksymabem różnica była istotna statystycznie i świadczyło o istotnie mniejszym efekcie w przypadku leczenia tofacytynibem, w porównaniu z infliksymabem: MD = -8,02 (95% CI: -13,81; -2,94).

Wyniki uzyskane w modelu efektów losowych podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 97. Wyniki porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla interwencji uszeregowanych według malejącego rankingu skuteczności klinicznej. Wynik w danej komórce na przecięciu kolumny i wiersza odpowiadał porównaniu interwencji określonej w kolumnie z interwencją określoną w wierszu.

Tabela 153. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena SF-36 PCS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.

IFX 5								
7,14 (2,08; 12,90)	GOL 50							
7,64 (1,76; 14,21)	0,51 (-5,59; 6,58)	IXE Q4W						
8,02 (2,94; 13,81)	0,88 (-4,36; 6,16)	0,38 (-5,71; 6,50)	TOF 5					
8,25 (3,62; 13,51)	1,11 (-3,70; 5,85)	0,61 (-4,23; 5,41)	0,23 (-4,61; 4,98)	ADA 40				
9,14 (2,63; 16,29)	2,00 (-4,70; 8,67)	1,49 (-5,89; 8,86)	1,11 (-5,60; 7,80)	0,89 (-5,42; 7,23)	ETA 50			
9,21 (4,52; 14,49)	2,07 (-2,79; 6,83)	1,56 (-4,18; 7,25)	1,19 (-3,71; 5,97)	0,96 (-3,36; 5,25)	0,07 (-6,31; 6,38)	SEC 150		
11,93 (8,32; 16,21)	4,80 (1,09; 8,50)	4,29 (-0,53; 9,13)	3,91 (0,17; 7,65)	3,69 (0,71; 6,73)	2,80 (-2,74; 8,37)	2,73 (-0,29; 5,84)	PBO	
SUCRA								
99,5%	65,2%	57,2%	52,8%	49,1%	38,0%	34,7%	3,5%	

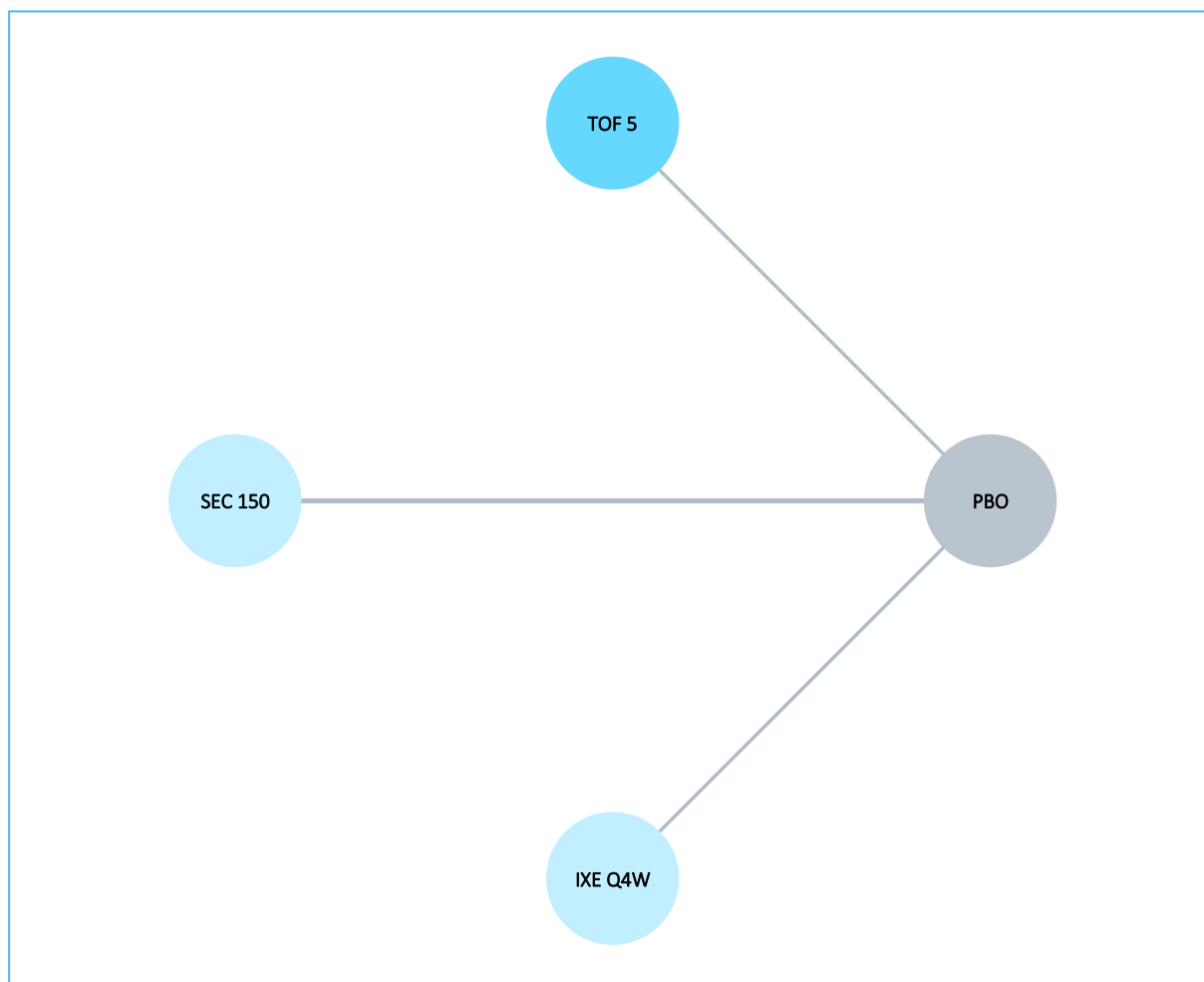
Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

6.3.11.3 Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje uwzględnione w porównaniu pośrednim podsumowano na wykresie poniżej. W ocenie uwzględniono badanie *Deodhar 2021* oraz badania *MEASURE* (2, 4, 5) i *CO-AST-W*, co pozwoliło na porównanie tofacytynibu z sekukinumabem oraz iksekizumabem przez wspólny komparator (placebo).

Wykres 98. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena SF-36 PCS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 154. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
<i>Deodhar 2021</i>	TOF 5	31	5,5 (1,03)
	PBO	31	3,8 (1,05)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Badanie	Ramię	N	Średnia (SE)
MEASURE 2	SEC 150	24	4,5 (1,20)
	PBO	23	0,3 (1,20)
MEASURE 4	SEC 150	31	5,2 (1,28)
	PBO	34	4,0 (1,21)
MEASURE 5	SEC 150	65	7,3 (0,86)
	PBO	31	3,3 (1,11)
COAST-W	IXE Q4W	114	6,6 (0,80)
	PBO	104	1,4 (0,80)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej – z uwagi na zbliżone wartości parametru DIC, preferowano model efektów stałych (*fixed*).

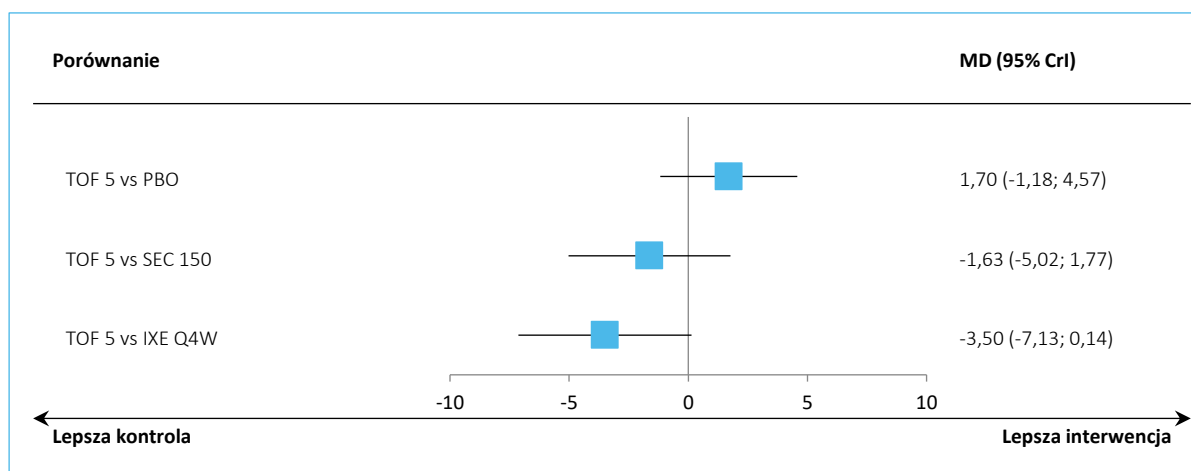
Tabela 155. Wyniki porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 17,896	Model random DIC = 18,795
TOF 5 vs PBO	1,70 (-1,18; 4,57)	1,70 (-4,06; 7,42)
TOF 5 vs SEC 150	-1,63 (-5,02; 1,77)	-1,55 (-8,18; 5,17)
TOF 5 vs IXE Q4W	-3,50 (-7,13; 0,14)	-3,50 (-11,47; 4,47)

W porównaniu pośrednim zmian wyniku kwestionariusza SF-36 PCS, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeprowadzonych porównaniach tofacytynibu i ocenianych komparatorów.

Wyniki dla porównania tofacytynibu z komparatorami (model *fixed*) podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 99. Wyniki porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.



Wyniki porównania pośredniego dla każdej z ocenianych w nim interwencji, uszeregowanych wraz z malejącym rankingiem skuteczności, podsumowano w tabeli poniżej. Wielkość efektu prezentowana w komórkach tabeli dotyczy porównania interwencji określonej daną kolumną, względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 156. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena SF-36 PCS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.

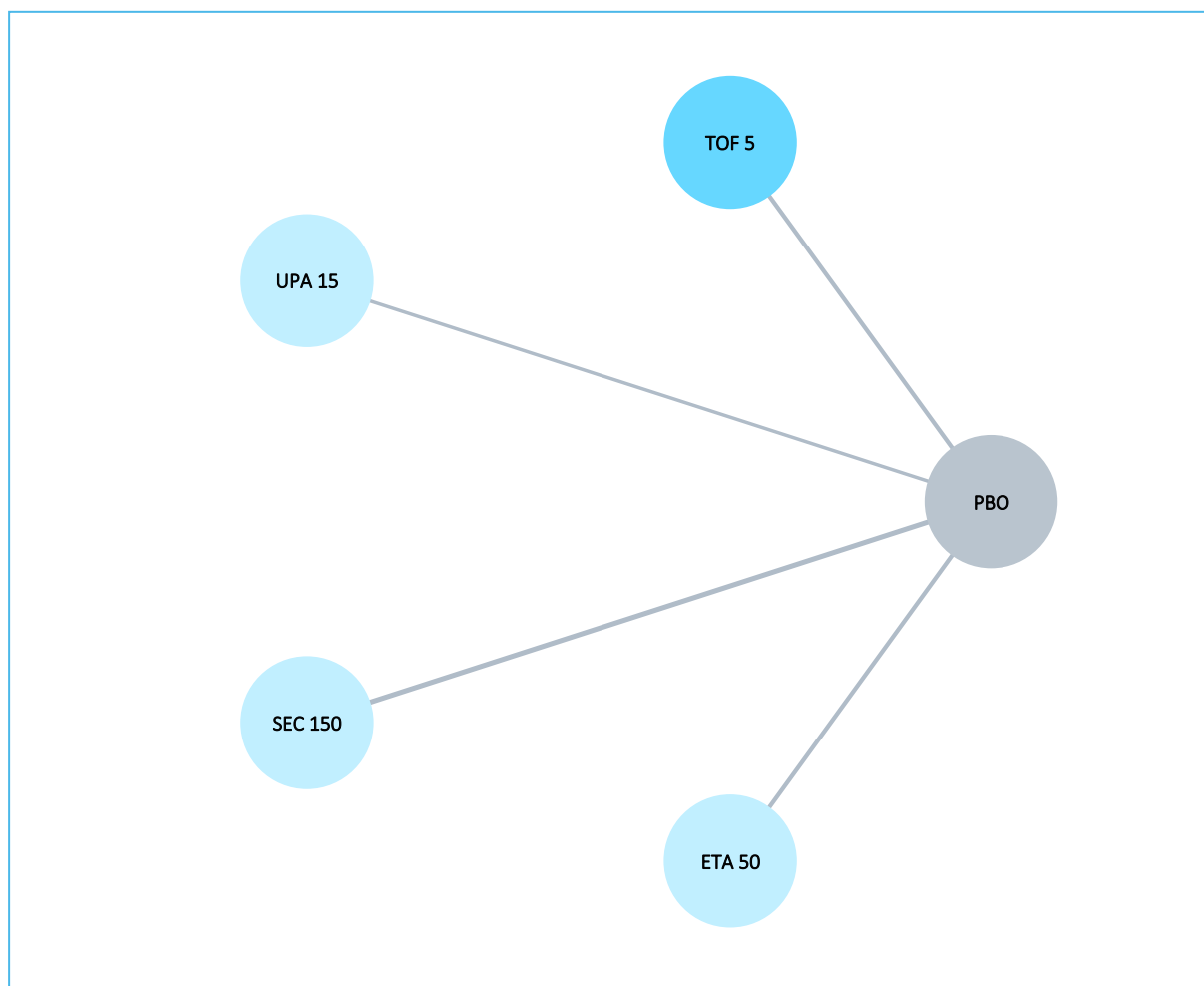
IXE Q4W			
1,87 (-0,99; 4,73)	SEC 150		
3,50 (-0,14; 7,13)	1,63 (-1,77; 5,02)	TOF 5	
5,20 (2,98; 7,42)	3,33 (1,52; 5,13)	1,70 (-1,18; 4,57)	PBO
SUCRA			
95,7%	64,2%	36,0%	4,1%

6.4 Bezpieczeństwo

6.4.1 Zakończenie leczenia z powodu AEs

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs.

Wykres 100. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs, populacja ogółem.



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 157. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs.

Badanie	Ramię	n/N (%)
Van der Heijde 2017	TOF 5	1/52 (1,9%)
	PBO	3/51 (5,9%)
Deodhar 2021	TOF 5	3/133 (2,3%)
	PBO	1/136 (0,7%)
SELECT-AXIS1	UPA 15	2/93 (2,2%)
	PBO	3/94 (3,2%)
MEASURE 2	SEC 150	5/72 (6,9%)
	PBO	4/74 (5,4%)

Badanie	Ramię	n/N (%)
MEASURE 4	SEC 150	1/116 (0,9%)
	PBO	1/117 (0,9%)
MEASURE 5	SEC 150	2/304 (0,7%)
	PBO	1/153 (0,7%)
ASCEND	ETA 50	15/379 (4,0%)
	PBO	12/187 (6,4%)
van der Heijde 2006a	ETA 50	14/310 (4,5%)
	PBO	0/51 (0,0%)

Wyniki porównania pośredniego tofacytynibu z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów losowych (*random*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu: 30,683 vs 32,942.

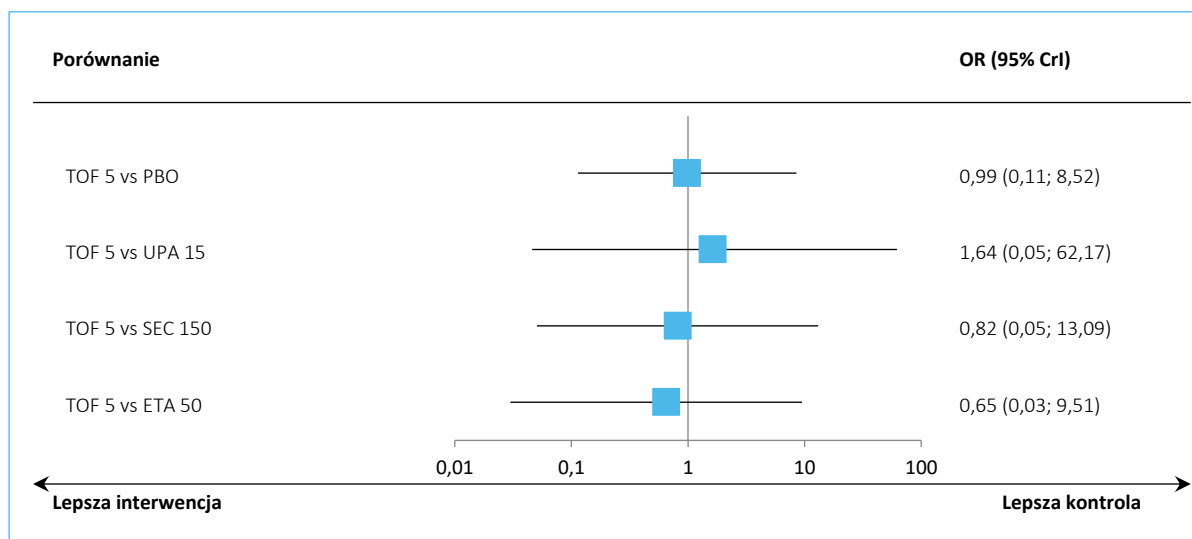
Tabela 158. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs, populacja ogółem.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 32,942	Model random DIC = 30,683
TOF 5 vs PBO	1,00 (0,22; 4,50)	0,99 (0,11; 8,52)
TOF 5 vs UPA 15	1,65 (0,14; 22,18)	1,64 (0,05; 62,17)
TOF 5 vs SEC 150	0,82 (0,12; 5,36)	0,82 (0,05; 13,09)
TOF 5 vs ETA 50	1,13 (0,21; 5,95)	0,65 (0,03; 9,51)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie stwierdzono żadnych statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, co świadczyło o podobnym profilu bezpieczeństwa w zakresie ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs.

Wyniki uzyskane w modelu *random* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 101. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs, populacja ogółem.



W tabeli poniżej podsumowano porównanie wszystkich interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Interwencje uszeregowano według rankingu bezpieczeństwa (kolumny po prawej wskazują na mniejsze bezpieczeństwo terapii w zakresie ocenianego punktu końcowego). Przedstawione wyniki dotyczą porównania interwencji określonej w kolumnie tabeli, z interwencją określoną w wierszu tabeli.

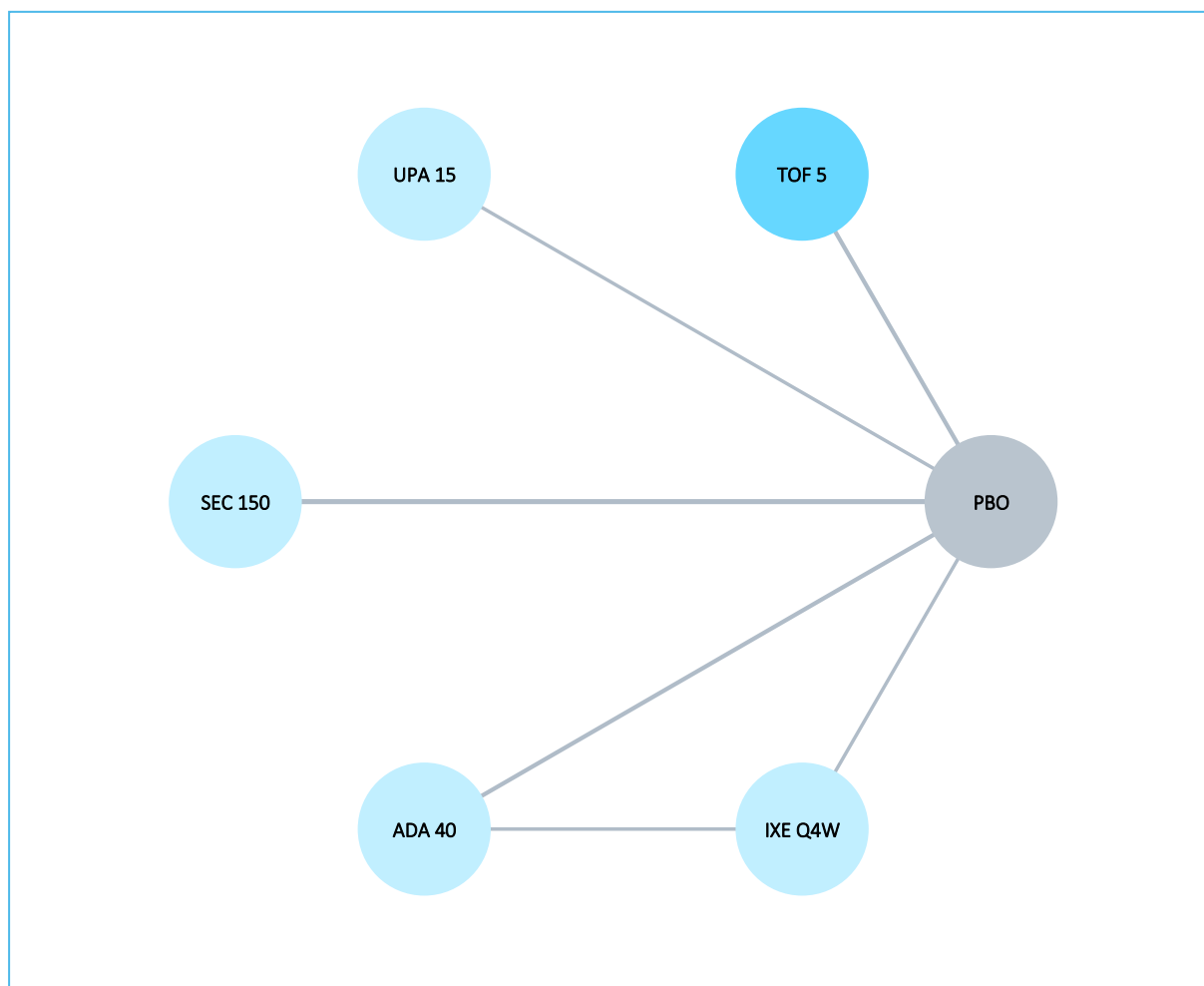
Tabela 159. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs, populacja ogółem.

UPA 15				
0,60 (0,03; 10,48)	PBO			
0,61 (0,02; 21,69)	1,01 (0,12; 8,79)	TOF 5		
0,50 (0,02; 14,16)	0,83 (0,14; 4,77)	0,82 (0,05; 13,09)	SEC 150	
0,40 (0,01; 10,32)	0,66 (0,08; 3,46)	0,65 (0,03; 9,51)	0,79 (0,05; 8,66)	ETA 50
SUCRA				
65,6%	52,2%	51,4%	43,5%	37,4%

6.4.2 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, którą tworzyły analizowane interwencje w ocenianych badaniach.

Wykres 102. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ryzyka wystąpienia SAEs, populacja ogółem.



Dane wyjściowe, wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla ryzyka wystąpienia SAEs (liczby oraz odsetki pacjentów) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 160. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia SAEs.

Badanie	Ramię	n/N (%)
Van der Heijde 2017	TOF 5	1/52 (1,9%)
	PBO	2/51 (3,9%)
Deodhar 2021	TOF 5	2/133 (1,5%)
	PBO	0/136 (0,0%)
SELECT-AXIS1	UPA 15	1/93 (1,1%)
	PBO	1/94 (1,1%)
MEASURE 2	SEC 150	4/72 (5,6%)
	PBO	5/74 (6,8%)

Badanie	Ramię	n/N (%)
MEASURE 4	SEC 150	2/116 (1,7%)
	PBO	4/117 (3,4%)
MEASURE 5	SEC 150	10/304 (3,3%)
	PBO	3/153 (2,0%)
Huang 2014	ADA 40	1/229 (0,4%)
	PBO	1/115 (0,9%)
COAST-V	ADA 40	3/90 (3,3%)
	IXE Q4W	1/81 (1,2%)
	PBO	0/86 (0,0%)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na zbliżone wartości parametru DIC w obu rozpatrywanych modelach (35,670 w modelu *fixed* oraz 35,182 w modelu *random*), preferowano model efektów stałych jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

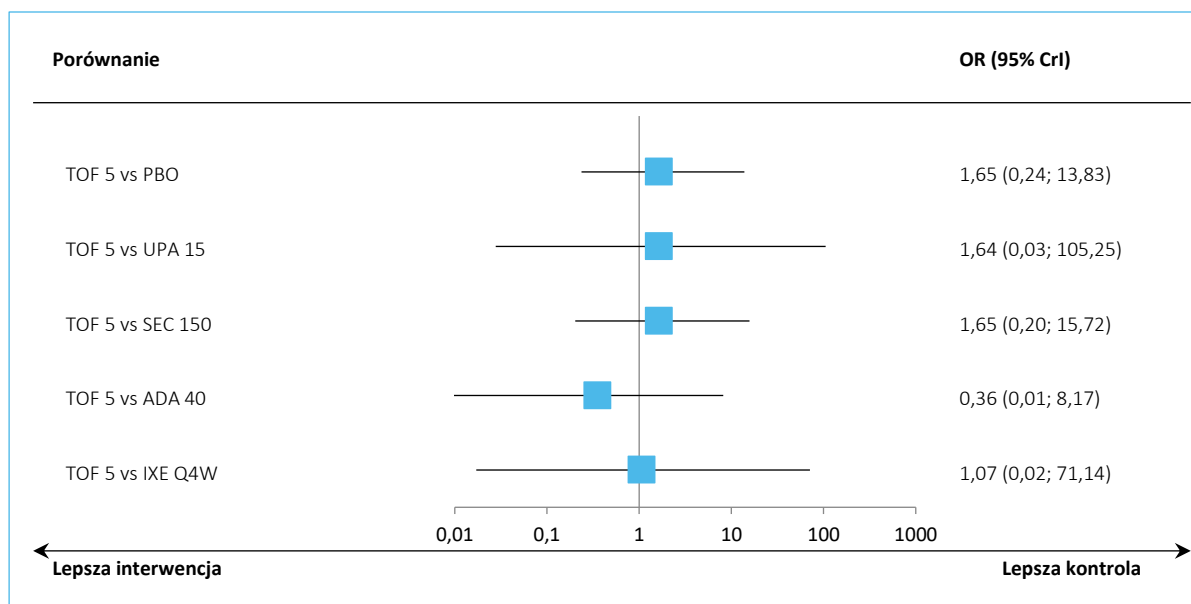
Tabela 161. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia SAEs, populacja ogółem.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 35,670	<u>Model random</u> DIC = 35,182
TOF 5 vs PBO	1,65 (0,24; 13,83)	2,00 (0,16; 34,83)
TOF 5 vs UPA 15	1,64 (0,03; 105,25)	2,03 (0,02; 326,69)
TOF 5 vs SEC 150	1,65 (0,20; 15,72)	2,14 (0,11; 57,77)
TOF 5 vs ADA 40	0,36 (0,01; 8,17)	0,42 (0,01; 24,66)
TOF 5 vs IXE Q4W	1,07 (0,02; 71,14)	1,05 (0,01; 166,68)

W ramach porównania pośredniego obserwowano podobny profil bezpieczeństwa tofacytynibu oraz pozostałych ocenianych interwencji - w żadnym z rozpatrywanych porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 103. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia SAEs, populacja ogółem.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczył porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 162. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ryzyka wystąpienia SAEs, populacja ogółem.

PBO						
1,00 (0,45; 2,18)	SEC 150					
1,00 (0,03; 38,25)	1,00 (0,02; 41,11)	UPA 15				
0,65 (0,02; 26,10)	0,65 (0,02; 28,14)	0,65 (0,00; 106,47)	IXE Q4W			
0,61 (0,07; 4,22)	0,61 (0,06; 4,94)	0,61 (0,01; 36,00)	0,93 (0,01; 58,48)	TOF 5		
0,22 (0,01; 2,06)	0,22 (0,01; 2,40)	0,22 (0,00; 15,95)	0,33 (0,01; 4,03)	0,36 (0,01; 8,17)	ADA 40	
SUCRA						
63,6%	63,2%	58,5%	50,3%	45,1%	19,3%	

6.5 Podsumowanie wyników porównania pośredniego

W tabeli poniżej przedstawiono zbiorczo wyniki przeprowadzonych analiz porównania pośredniego. Kolorem oznaczono istotność wyniku według klucza przedstawionego pod tabelą.

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Tabela 163. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – tofacytynib vs pozostałe komparatory.

TOF 5 (inhibitor kinazy JAK) vs:	Inhibitory kinazy JAK		Inhibitory TNF				Inhibitory IL-17		
	UPA 15	ADA 40	CERT 200	CERT 400	GOL 50	ETA 50	IFX 5	SEC 150	IXE Q4W
Populacja ogółem									
ASAS20 OR (95% CrI)	1,37 (0,66; 2,87)	1,02 (0,61; 1,74)	1,62 (0,69; 3,78)	1,18 (0,48; 2,85)	0,88 (0,48; 1,63)	0,99 (0,60; 1,65)	0,56 (0,29; 1,08)	1,57 (0,93; 2,66)	1,32 (0,73; 2,41)
ASAS40 OR (95% CrI)	1,37 (0,35; 5,23)	0,95 (0,34; 2,50)	1,50 (0,35; 6,37)	1,00 (0,23; 4,25)	1,04 (0,33; 3,24)	1,14 (0,38; 3,19)	0,64 (0,18; 2,18)	1,46 (0,52; 4,00)	1,04 (0,34; 3,16)
ASAS5/6 OR (95% CrI)	-	0,99 (0,15; 6,48)	0,74 (0,06; 8,30)	1,23 (0,10; 13,98)	-	1,76 (0,26; 11,22)	-	2,18 (0,37; 11,87)	-
BASDAI50 OR (95% CrI)	1,09 (0,04; 30,24)	0,61 (0,04; 8,61)	0,46 (0,02; 13,87)	0,47 (0,02; 14,28)	0,64 (0,04; 9,78)	0,75 (0,05; 11,26)	0,21 (0,01; 6,98)	-	0,21 (0,01; 2,91)
BASDAI MD (95% CrI)	-	0,09 (-0,41; 0,59)	0,17 (-0,65; 1,00)	0,07 (-0,75; 0,89)	0,87 (0,16; 1,58)	0,08 (-0,42; 0,58)	1,70 (0,83; 2,56)	-0,27 (-0,79; 0,24)	0,17 (-0,40; 0,74)
BASFI MD (95% CrI)	-0,14 (-1,50; 1,23)	-0,04 (-1,02; 0,94)	-0,14 (-1,54; 1,26)	-0,04 (-1,44; 1,38)	0,31 (-0,78; 1,42)	0,19 (-0,72; 1,20)	1,00 (-0,26; 2,31)	-	0,07 (-1,00; 1,16)
BASMI MD (95% CrI)	-0,13 (-0,39; 0,12)	-0,06 (-0,25; 0,13)	-0,14 (-0,50; 0,23)	-0,34 (-0,70; 0,03)	-0,24 (-0,44; -0,04)	0,26 (0,07; 0,45)	0,66 (0,25; 1,08)	-	-
ASDAS MD (95% CrI)	0,06 (-1,01; 1,13)	0,33 (-0,46; 1,15)	0,36 (-0,75; 1,47)	0,16 (-0,95; 1,27)	-	-0,14 (-1,21; 0,93)	-	-	0,21 (-0,65; 1,09)
CRP/hsCRP MD (95% CrI)	6,67 (-8,43; 20,80)	11,18 (0,52; 21,15)	-	-	5,27 (-9,77; 19,35)	12,78 (0,55; 24,92)	13,25 (-2,62; 28,21)	11,18 (-4,37; 25,82)	11,50 (-0,57; 23,33)
ASQoL MD (95% CrI)	-0,61 (-1,72; 0,51)	0,09 (-1,26; 1,44)	-	-	-	1,09 (-1,18; 3,37)	-	-0,34 (-1,48; 0,80)	-
SF-36 PCS MD (95% CrI)	-	-0,09 (-4,29; 4,05)	-	-	-1,14 (-5,77; 3,50)	0,85 (-5,09; 6,84)	-8,17 (-13,31; -3,67)	0,83 (-3,39; 5,04)	-1,04 (-5,59; 3,51)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	1,64 (0,05; 62,17)	-	-	-	-	0,65 (0,03; 9,51)	-	0,82 (0,05; 13,09)	-

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

TOF 5 (inhibitor kinazy JAK) vs:	Inhibitory kinazy JAK		Inhibitory TNF				Inhibitory IL-17		
	UPA 15	ADA 40	CERT 200	CERT 400	GOL 50	ETA 50	IFX 5	SEC 150	IXE Q4W
OR (95% CrI)									
SAEs OR (95% CrI)	1,64 (0,03; 105,25)	0,36 (0,01; 8,17)	-	-	-	-	-	1,65 (0,20; 15,72)	1,07 (0,02; 71,14)
Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie									
ASAS20 OR (95% CrI)	1,46 (0,68; 3,13)	1,05 (0,60; 1,86)	1,72 (0,71; 4,13)	1,25 (0,50; 3,10)	0,94 (0,49; 1,79)	1,05 (0,62; 1,82)	0,59 (0,30; 1,18)	1,69 (0,94; 3,04)	1,10 (0,52; 2,33)
ASAS40 OR (95% CrI)	1,41 (0,62; 3,21)	0,91 (0,48; 1,75)	1,56 (0,57; 4,16)	1,03 (0,37; 2,79)	1,08 (0,51; 2,27)	1,28 (0,69; 2,41)	0,68 (0,30; 1,53)	1,70 (0,89; 3,27)	0,68 (0,30; 1,55)
ASAS5/6 OR (95% CrI)	-	0,73 (0,07; 7,53)	0,55 (0,03; 8,83)	0,91 (0,06; 14,77)	-	1,30 (0,13; 12,99)	-	1,86 (0,20; 16,64)	-
BASDAI50 OR (95% CrI)	1,15 (0,51; 2,58)	0,82 (0,42; 1,59)	0,49 (0,15; 1,45)	0,50 (0,15; 1,51)	0,68 (0,33; 1,39)	0,89 (0,47; 1,70)	0,22 (0,04; 0,91)	-	0,64 (0,28; 1,45)
BASDAI MD (95% CrI)	-	0,44 (-0,43; 1,32)	0,50 (-0,61; 1,60)	0,40 (-0,69; 1,49)	1,20 (0,19; 2,21)	0,41 (-0,47; 1,28)	2,03 (0,90; 3,15)	0,04 (-0,86; 0,95)	0,68 (-0,31; 1,68)
BASFI MD (95% CrI)	-0,24 (-1,69; 1,24)	-0,12 (-1,18; 0,95)	-0,24 (-1,73; 1,28)	-0,14 (-1,64; 1,39)	0,22 (-0,96; 1,42)	0,11 (-0,87; 1,20)	0,91 (-0,42; 2,31)	-	0,07 (-1,30; 1,45)
BASMI MD (95% CrI)	0,10 (-0,25; 0,45)	0,18 (-0,13; 0,48)	0,10 (-0,33; 0,53)	-0,10 (-0,53; 0,33)	0,00 (-0,31; 0,31)	0,50 (0,19; 0,80)	0,90 (0,42; 1,38)	-	-
ASDAS MD (95% CrI)	0,05 (-1,38; 1,47)	0,33 (-0,73; 1,42)	0,35 (-1,10; 1,80)	0,14 (-1,31; 1,60)	-	-0,15 (-1,58; 1,27)	-	-	0,24 (-1,11; 1,60)
CRP/hsCRP MD (95% CrI)	-0,56 (-5,19; 4,06)	3,13 (0,13; 6,14)	-	-	-1,96 (-6,46; 2,54)	4,23 (1,01; 7,46)	6,04 (-1,01; 13,10)	3,95 (-2,32; 10,26)	-0,57 (-5,83; 4,69)
ASQoL MD (95% CrI)	-0,80 (-2,58; 0,98)	-0,10 (-2,04; 1,83)	-	-	-	0,90 (-1,76; 3,56)	-	-0,58 (-2,41; 1,25)	-
SF-36 PCS MD (95% CrI)	-	0,23 (-4,61; 4,98)	-	-	-0,88 (-6,16; 4,36)	1,11 (-5,60; 7,80)	-8,02 (-13,81; -2,94)	1,19 (-3,71; 5,97)	-0,38 (-6,50; 5,71)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

TOF 5 (inhibitor kinazy JAK) vs:	Inhibitory kinazy JAK		Inhibitory TNF					Inhibitory IL-17	
	UPA 15	ADA 40	CERT 200	CERT 400	GOL 50	ETA 50	IFX 5	SEC 150	IXE Q4W
Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi									
ASAS20 OR (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	1,39 (0,37; 5,68)	1,58 (0,42; 6,42)
ASAS40 OR (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	0,81 (0,00; 84,41)	2,53 (0,01; 764,02)
ASAS5/6 OR (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	2,81 (0,28; 73,40)	-
BASDAI50 OR (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	-	1,80 (0,35; 10,86)
BASDAI MD (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	-0,52 (-5,35; 4,30)	-0,28 (-5,10; 4,53)
BASFI MD (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	-	0,38 (-0,61; 1,37)
BASMI MD (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ASDAS MD (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	-	0,20 (-0,25; 0,66)
CRP/hsCRP MD (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	2,49 (-10,88; 15,90)	10,39 (0,33; 20,48)
ASQoL MD (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	1,22 (-1,08; 3,53)	-
SF-36 PCS MD (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	-1,63 (-5,02; 1,77)	-3,50 (-7,13; 0,14)
Legenda:									
TOF 5 istotnie lepszy		TOF 5 liczbowo lepszy		TOF 5 liczbowo gorszy		TOF 5 istotnie gorszy			

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

W całej analizowanej populacji generalnie obserwowano podobną skuteczność tofacytynibu, co pozostałych komparatorów. W szczególności, tofacytynib nie różnił się istotnie od ocenianego jako komparator drugiego przedstawiciela inhibitorów kinazy JAK – upadacytynibu, w żadnym z rozpatrywanych punktów końcowych. Podobnie, w żadnym z ocenianych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a przedstawicielami inhibitorów interleukiny 17: sekukinumabem oraz iksekizumabem. W przypadku porównania z inhibitorami TNF, w większości analizowanych punktów końcowych obserwowano podobną skuteczność tofacytynibu i leków z tej grupy – obserwowano nieliczne wyjątki, w których tofacytynib uzyskiwał istotnie gorszy efekt, najczęściej wobec infliksymabu oraz etanerceptu, co mogło wynikać z różnych czynników, niemniej jednak w zakresie oceny ASDAS (uznawanego obecnie za najbardziej obiektywny parametr zarówno w ocenie aktywności choroby, jak i odpowiedzi na leczenie, *Korkosz 2014*) nie odnotowano istotnych różnic w żadnym z przeprowadzonych porównań z aktywnymi komparatorami. Z kolei w ocenie zmiany wyniku BASMI, obserwowano istotnie korzystny efekt po stronie tofacytynibu w porównaniu z golimumabem (MD = -0,24 [95% CrI: -0,44; -0,04]). Nie odnotowano różnic w ocenie bezpieczeństwa analizowanych terapii.

Bardzo podobne zależności odnotowano w analizie przeprowadzonej dla populacji pacjentów nie otrzymujących wcześniej leczenia biologicznego – w większości przypadków oceniane efekty nie różniły się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami, a nieliczne istotne różnice obserwowano względem niektórych inhibitorów TNF.

Wśród chorych opornych na wcześniejsze leczenie (w tym inhibitorami TNF) obserwowano podobną skuteczność tofacytynibu, co inhibitorów interleukiny 17 – jedynie zmiany stężenia białka c-reaktywnego wskazywały na istotnie mniejszą efektywność tofacytynibu względem iksekizumabu.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Xeljanz (*ChPL Xeljanz 2022*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Reumatoidalne zapalenie stawów

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia. W badaniu długotrwałego bezpieczeństwa stosowania uwzględniającym wszystkie populacje pacjentów narażonych na ten produkt leczniczy najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami związanymi ze stosowaniem tofacytynibu były: zapalenie płuc, (1,7%), półpasiec (0,6%), zakażenie układu moczowego (0,4%), zapalenie tkanki łącznej (0,4%), zapalenie uchyłków (0,3%) oraz zapalenie wyrostka robaczkowego (0,2%). Spośród zakażeń oportunistycznych związanych ze stosowaniem tofacytynibu zgłaszano: gruźlicę i inne zakażenia prątkami i kryptokokami, histoplazmozę, kandydozę przełyku, półpaśca obejmującego wiele dermatomów, zakażenia wirusem cytomegalii, zakażenia wirusem BK oraz listeriozę. U niektórych pacjentów stwierdzono rozsiane, a nie miejscowe ogniska chorobowe. Istnieje również możliwość wystąpienia innych ciężkich zakażeń, które nie były zgłaszane w badaniach klinicznych (np. kokcydioidomikozy).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas pierwszych 3 miesięcy badań klinicznych kontrolowanych metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem placebo lub MTX były: ból głowy (3,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (3,8%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (3,3%), biegunka (2,9%), nudności (2,7%) i nadciśnienie tętnicze (2,2%).

Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych w ciągu pierwszych 3 miesięcy badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo lub MTX wynosił 3,8% u pacjentów przyjmujących tofacytynib. Najczęstszymi zakażeniami powodującymi przerwanie leczenia w ciągu pierwszych 3 miesięcy w kontrolowanych badaniach klinicznych były półpasiec (0,19%) i zapalenie płuc (0,15%).

Łuszczycowe zapalenie stawów

Ogólnie profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z aktywnym ŁZS leczonych tofacytynibem pokrywał się z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z RZS leczonych tym produktem.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Ogólnie profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z czynnym ZZSK leczonych tofacytynibem pokrywał się z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z RZS leczonych tym produktem.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę w badaniach dotyczących leczenia indukującego były: bóle głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nudności i bóle stawów.

W grupach pacjentów otrzymujących tofacytynib i placebo, którzy brali udział w badaniach dotyczących leczenia indukującego i podtrzymującego, najczęstszymi kategoriami poważnych zdarzeń niepożądanych były zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zakażenia, natomiast najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było nasilenie WZJG.

Profil bezpieczeństwa stwierdzony u pacjentów z WZJG leczonych tofacytynibem w zasadzie pokrywał się z profilem bezpieczeństwa stwierdzonym u leczonych tym produktem pacjentów z RZS.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów z RZS, ŁZS, ZZSK oraz WZJG i zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały uszeregowane według malejącego nasilenia.

Tabela 164. Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących leczenie produktem Xeljanz (ChPL Xeljanz 2022).

Klasyfikacja układów i narządów	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10000$	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc, Grypa, Półpasiec, Zakażenie dróg moczowych, Zapalenie zatok, Zapalenie oskrzeli, Zapalenie	Gruźlica, Zapalenie uchyłków, Odmiedniczkowe zapalenie nerek, Zapalenie tkanki łącznej, Opryszczka zwykła,	Posocznica, Posocznica moczowa, Gruźlica rozsiana, Martwicze zapalenie powięzi, Bakteriemia,	Gruźlica ośrodkowego układu nerwowego, Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych, Zakażenie	-

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbýt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10000	Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
	jamy nosowo-gardłowej, Zapalenie gardła	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit, Zakażenie wirusowe	Bakteriemia gronkowcowa, Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> , Pneumokokowe zapalenie płuc, Bakteryjne zapalenie płuc, Zapalenie mózgu, Mykobakterioza atypowa, Zakażenie wirusem cytomegalii, Bakteryjne zapalenie stawów	wywołane przez <i>Mycobacterium avium complex</i>	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Rak płuca, Nieczerniakowe nowotwory skóry	–	–	–
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwisto	Leukopenia, Limfopenia, Neutropenia	–	–	–
Zaburzenia układu immunologicznego	–	–	–	–	Nadwrażliwość*, Obrzęk naczynioruchowy*, Pokrzywka*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	–	Dyslipidemia, Hiperlipidemia, Odwodnienie	–	–	–
Zaburzenia psychiczne	–	Bezsenność	–	–	–
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Parestezje	–	–	–
Zaburzenia serca	–	Zawał mięśnia sercowego	–	–	–
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa**	–	–	–
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszność, Niedrożność zatok	–	–	–
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, Wymioty, Biegunka, Nudności, Nieżyt błony śluzowej żołądka, Niestrawność	–	–	–	–
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	–	Stłuszczenie wątroby, Zwiększenie	–	–	–

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbýt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10000	Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
		aktywności enzymów wątrobowych, Zwiększenie aktywności aminotransferaz, Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Rumień Świąd	–	–	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Ból mięśniowo-szkieletowy, Obrzęk stawów, Zapalenie ścięgien	–	–	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, Obrzęk obwodowy, Zmęczenie	–	–	–	–
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, Zwiększone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości, Zwiększenie masy ciała	–	–	–
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	–	Naciągnięcie więzadła, Nadwyręzenie mięśni	–	–	–

* Dane pochodzące ze spontanicznego raportowania;

** Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje ZP i ZŻG.

Opis wybranych działań niepożądanych

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Reumatoidalne zapalenie stawów

W szeroko zakrojonym badaniu klinicznym z randomizacją oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania ŻChZZ była większa i zależna od dawki u pacjentów leczonych tofacytynibem niż u pacjentów leczonych inhibitorami TNF. Większość tych zdarzeń miała ciężki przebieg, a niektóre z nich zakończyły się zgonem. W okresowej analizie bezpieczeństwa stosowania częstość występowania (95% CI) ZP u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

dobę, tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę i inhibitorami TNF wyniosła, odpowiednio, 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) i 0,09 (0,02–0,26) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat. W porównaniu z grupą leczoną inhibitorami TNF współczynnik hazardu (HR) dla ZP wyniósł, odpowiednio, 5,96 (1,75–20,33) i 2,99 (0,81–11,06) dla tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

W analizie podgrup u pacjentów z czynnikami ryzyka ŻChZZ w wyżej wspomnianej okresowej analizie badania ryzyko ZP było jeszcze większe. W porównaniu z grupą leczoną inhibitorami TNF współczynnik hazardu dla ZP wyniósł, odpowiednio, 9,14 (2,11–39,56) w grupie leczonej tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę i 3,92 (0,83–18,48) w grupie leczonej tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

W połączonych kontrolowanych badaniach klinicznych II i III fazy z randomizacją nie zaobserwowano żadnych zdarzeń ŻChZZ u 420 pacjentów (233 pacjentolat obserwacji) otrzymujących tofacytynib przez okres do 48 tygodni.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

W trwającym przedłużeniu badania klinicznego dotyczącego WZJG u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz u pacjentów, u których występował(y) czynnik(i) ryzyka ŻChZZ, zgłaszano przypadki ZP i ŻŻG.

Ogólne zakażenia

Reumatoidalne zapalenie stawów

W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy odsetek zakażeń w okresie od 0 do 3 miesięcy w grupach pacjentów otrzymujących tofacytynib w monoterapii w dawce 5 mg dwa razy na dobę (ogółem 616 pacjentów) oraz 10 mg dwa razy na dobę (ogółem 642 pacjentów) wyniósł odpowiednio 16,2% (100 pacjentów) i 17,9% (115 pacjentów), w porównaniu do 18,9% (23 pacjentów) w grupie otrzymującej placebo (ogółem 122 pacjentów). W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami LMPCh odsetek zakażeń w okresie od 0 do 3 miesięcy w grupach pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę (ogółem 973 pacjentów) oraz 10 mg dwa razy na dobę (ogółem 969 pacjentów) w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCh wyniósł odpowiednio 21,3% (207 pacjentów) i 21,8% (211 pacjentów), w porównaniu do 18,4% (103 pacjentów) w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z LMPCh (ogółem 559 pacjentów).

Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami były: zakażenia górnych dróg oddechowych i zapalenie jamy nosowo-gardłowej (odpowiednio 3,7% i 3,2%).

Całkowity wskaźnik zakażeń dla tofacytynibu w badaniu długotrwałego bezpieczeństwa stosowania uwzględniającym wszystkie populacje pacjentów narażonych na ten produkt (w sumie 4867 pacjentów) wyniósł 46,1 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat (odpowiednio 43,8 i 47,2 pacjenta dla dawki 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę). W przypadku pacjentów stosujących tofacytynib w monoterapii (ogółem 1750 pacjentów) zakażenia wystąpiły u 48,9 i 41,9 pacjenta na 100 pacjentolat dla dawki 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio. U pacjentów stosujących leki LMPCh w ramach leczenia podstawowego (ogółem 3117 pacjentów) zakażenia wystąpiły u 41,0 i 50,3 pacjenta na 100 pacjentolat dla dawki 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

W połączonych badaniach klinicznych II i III fazy, w okresie prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo trwającym do 16 tygodni, częstość zakażeń w grupie leczonej tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę (185 pacjentów) wyniosła 27,6%, natomiast w grupie otrzymującej placebo (187 pacjentów) 23,0%. W połączonych badaniach klinicznych II i III fazy wśród 316 pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę przez okres do 48 tygodni częstość zakażeń wyniosła 35,1%.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

W badaniach klinicznych II i III fazy z randomizacją dotyczących leczenia indukującego, prowadzonych przez 8 tygodni, zakażenia wystąpiły u 21,1% (198) pacjentów otrzymujących tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę oraz u 15,2% (43) pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu klinicznym III fazy z randomizacją dotyczącym leczenia podtrzymującego, prowadzonego przez 52 tygodnie, zakażenia wystąpiły u 35,9% (71) pacjentów otrzymujących tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę oraz u 39,8% (78) pacjentów otrzymujących tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę, natomiast w grupie otrzymującej placebo zakażenia wystąpiły u 24,2% (48) pacjentów.

U wszystkich pacjentów leczonych tofacytynibem najczęściej zgłaszanym zakażeniem było zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, do którego doszło u 18,2% (211) pacjentów.

U wszystkich pacjentów leczonych tofacytynibem całkowita częstość zakażeń wyniosła 60,3 zdarzenia na 100 pacjentolat (z udziałem 49,4% pacjentów; łącznie 572 pacjentów).

Ciężkie zakażenia

Reumatoidalne zapalenie stawów

W kontrolowanych badaniach klinicznych, które prowadzono przez okres 6 miesięcy i 24 miesięcy, ciężkie zakażenia w grupie pacjentów otrzymujących tofacytynib w monoterapii w dawce 5 mg dwa razy na dobę wystąpiły u 1,7 pacjenta na 100 pacjentolat. W grupie pacjentów stosujących tofacytynib w monoterapii w dawce 10 mg dwa razy na dobę ciężkie zakażenia wystąpiły u 1,6 pacjenta na 100 pacjentolat, w grupie otrzymującej placebo nie było zdarzeń tego typu, natomiast w grupie otrzymującej MTX ciężkie zakażenia wystąpiły u 1,9 pacjenta na 100 pacjentolat obserwacji.

W badaniach klinicznych trwających 6, 12 lub 24 miesiące, ciężkie zakażenia w grupach pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg dwa razy na dobę oraz 10 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCh wystąpiły u odpowiednio 3,6 i 3,4 pacjenta na 100 pacjentolat, natomiast w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z LMPCh u 1,7 pacjenta na 100 pacjentolat obserwacji.

W badaniu długoterminowego bezpieczeństwa stosowania uwzględniającym wszystkie populacje pacjentów ciężkie zakażenia w grupach pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę wystąpiły ogólnie u odpowiednio 2,4 i 3,0 pacjenta na 100 pacjentolat obserwacji. Najczęściej występującymi ciężkimi zakażeniami były: zapalenie płuc, półpasiec, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie uchyłków. Zgłaszano przypadki zakażeń oportunistycznych.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

W połączonych badaniach klinicznych II i III fazy wśród 316 pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę przez okres do 48 tygodni wystąpił jeden przypadek ciężkiego zakażenia (aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych), co daje wskaźnik 0,43 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Częstości i rodzaje ciężkich zakażeń w badaniach klinicznych dotyczących WZJG były na ogół podobne do zgłaszanych w badaniach klinicznych dotyczących RZS w grupach pacjentów leczonych tofacytynib w monoterapii.

Ciężkie zakażenia u pacjentów w podeszłym wieku

Spośród 4271 pacjentów, którzy wzięli udział w badaniach I–VI dotyczących RZS, ogółem 608 pacjentów z RZS było w wieku 65 lat i starszych, w tym 85 pacjentów w wieku 75 lat i starszych. Częstość

występowania ciężkich zakażeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych leczonych tofacytynibem była większa niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (4,8 pacjenta na 100 pacjentolat w porównaniu do 2,4 pacjenta na 100 pacjentolat, odpowiednio).

Na ogół zakażenia częściej występują u pacjentów w podeszłym wieku, więc podczas leczenia pacjentów z tej populacji należy zachować ostrożność.

Ciężkie zakażenia zgłoszone w nieinterwencyjnym, porejestracyjnym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa

Na podstawie danych pochodzących z nieinterwencyjnego, porejestracyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa, w którym oceniano stosowanie tofacytynibu u pacjentów z RZS, ujętych w rejestrze klinicznym (US Corrona), wykazano, że częstość występowania ciężkiego zakażenia u pacjentów, którym podawano lek w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę był liczbowo większy niż u pacjentów, którym podawano lek w postaci tabletek powlekanych 5 mg dwa razy na dobę. Surowe (tj. nieskorygowane ze względu na wiek lub płeć) współczynniki występowania ciężkiego zakażenia (95% CI), wyliczane od momentu dostępności obu postaci tego produktu leczniczego, po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wynosiły 3,45 (1,93; 5,69) i 2,78 (1,74; 4,21), a po 36 miesiącach 4,71 (3,08; 6,91) i 2,79 (2,01; 3,77) pacjenta na 100 pacjentolat, odpowiednio w grupie otrzymującej tabletki o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę i w grupie otrzymującej tabletki powlekane 5 mg dwa razy na dobę. Nieskorygowany hazard względny wynosił 1,30 (95% CI: 0,67; 2,50) po 12 miesiącach i 1,93 (95% CI: 1,15; 3,24) po 36 miesiącach w przypadku tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę, w porównaniu z tabletkami powlekanymi 5 mg dwa razy na dobę. Dane te oparte są na niewielkiej liczbie pacjentów, przy czym zdarzenia niepożądane obserwowano ze stosunkowo dużymi przedziałami ufności i w ograniczonym czasie obserwacji.

Reaktywacja wirusa

U leczonych tofacytynibem pacjentów pochodzenia japońskiego i koreańskiego lub u pacjentów z długotrwałym RZS, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwa biologiczne leki z grupy LMPCh, lub u pacjentów z ALC wynoszącą mniej niż 1000 komórek/mm³ lub leczonych dawką 10 mg dwa razy na dobę, może wystąpić zwiększone ryzyko półpaśca.

Badania laboratoryjne

Limfocyty

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących RZS potwierdzone zmniejszenie ALC poniżej 500 komórek/mm³ wystąpiło u 0,3% pacjentów, a ALC pomiędzy 500 i 750 komórek/mm³ u 1,9% pacjentów łącznie po dawkach 5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę.

W długoterminowym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania tego produktu u pacjentów z RZS potwierdzone zmniejszenie ALC poniżej 500 komórek/mm³ wystąpiło u 1,3% pacjentów, a ALC pomiędzy 500 i 750 komórek/mm³ u 8,4% pacjentów łącznie po dawkach 5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę.

Potwierdzone ALC poniżej 750 komórek/mm³ było związane ze zwiększoną częstością występowania ciężkich zakażeń.

W badaniach klinicznych dotyczących WZJG zmiany w ALC obserwowane u pacjentów leczonych tofacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących RZS.

Neutrofile

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących RZS potwierdzone zmniejszenie liczby ANC poniżej 1000 komórek/mm³ wystąpiło u 0,08% pacjentów łącznie po dawkach 5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę. W żadnej grupie leczenia nie zaobserwowano potwierdzonego zmniejszenia liczby ANC poniżej 500 komórek/mm³. Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy neutropenią, a występowaniem ciężkich zakażeń.

W długoterminowym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania tego produktu u pacjentów z RZS schemat oraz częstość potwierdzonego zmniejszenia liczby ANC były zgodne z zaobserwowanymi w kontrolowanych badaniach klinicznych.

W badaniach klinicznych dotyczących WZJG zmiany w ANC obserwowane u pacjentów leczonych tofacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących RZS.

Płytki krwi

Jednym z warunków kwalifikacji do udziału w kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy (RZS, ŁZS, ZZSK i WZJG) była liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³, dlatego nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów, u których liczba płytek krwi wynosiła $< 100\ 000$ komórek/mm³ przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem.

Badania enzymów wątrobowych

Potwierdzone zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, trzykrotnie przekraczające górną granicę normy ($3 \times \text{GGN}$), obserwowano niezbyt często u pacjentów z RZS. U tych pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmiana schematu leczenia, taka jak zmniejszenie dawki jednocześnie podawanego leku z grupy LMPCh, przerwanie stosowania tofacytynibu lub zmniejszenie dawki tofacytynibu, spowodowała zmniejszenie lub unormowanie aktywności enzymów wątrobowych.

W kontrolowanej części badania klinicznego III fazy dotyczącego stosowania tego produktu w monoterapii u pacjentów z RZS (0–3 miesiące) (badanie I, patrz punkt 5.1) u 1,65%, 0,41%, i 0% pacjentów otrzymujących odpowiednio placebo, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę obserwowano zwiększenie aktywności AlAT, trzykrotnie przekraczające GGN. W badaniu aktywność AspAT $3 \times \text{GGN}$ obserwowano u 1,65%, 0,41% i 0% pacjentów otrzymujących placebo, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

W badaniu klinicznym III fazy dotyczącym stosowania tego produktu w monoterapii u pacjentów z RZS (0–24 miesiące) (badanie VI, patrz punkt 5.1) u 7,1%, 3,0%, i 3,0% pacjentów otrzymujących odpowiednio MTX, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę obserwowano zwiększenie aktywności AlAT $3 \times \text{GGN}$. W badaniu aktywność AspAT $3 \times \text{GGN}$ obserwowano u 3,3%, 1,6% i 1,5% pacjentów otrzymujących MTX, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

W kontrolowanej części badań klinicznych III fazy dotyczących stosowania leków z grupy LMPCh w ramach leczenia podstawowego u pacjentów z RZS (0–3 miesiące) (badania II–V, patrz punkt 5.1) zwiększenie aktywności AlAT $3 \times \text{GGN}$ obserwowano u 0,9%, 1,24% i 1,14% pacjentów otrzymujących placebo, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio. W badaniach aktywność AspAT $3 \times \text{GGN}$ obserwowano u 0,72%, 0,5% i 0,31% pacjentów otrzymujących placebo, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

W długoterminowych przedłużonych badaniach dotyczących stosowania produktu w monoterapii u pacjentów z RZS zwiększenie aktywności AlAT powyżej $3 \times \text{GGN}$ obserwowano u odpowiednio 1,1% i 1,4% pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę. Zwiększenie aktywności AspAT powyżej $3 \times \text{GGN}$ obserwowano u $< 1,0\%$ pacjentów w obu grupach otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę.

W długoterminowych przedłużonych badaniach dotyczących stosowania leków z grupy LMPCh jako leczenia podstawowego u pacjentów z RZS zwiększenie aktywności AlAT powyżej $3 \times \text{GGN}$ obserwowano

u odpowiednio 1,8% i 1,6% pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę. Zwiększenie aktywności AspAT powyżej $3 \times$ GGN obserwowano u $< 1,0\%$ pacjentów w obu grupach otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę.

W badaniach klinicznych dotyczących WZIG zmiany w testach enzymów wątrobowych obserwowane u pacjentów leczonych tofacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących RZS.

Lipidy

Zwiększone wartości parametrów lipidowych (cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz trójglicerydów) zostały odnotowane po raz pierwszy po miesiącu od rozpoczęcia stosowania tofacytynibu w prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych badaniach klinicznych RZS. Zwiększenie wartości zaobserwowano w tym punkcie czasowym, a w dalszym okresie badania pozostawały one niezmiennie.

Zmiany w parametrach lipidowych od rozpoczęcia do zakończenia badania (6–24 miesiące) w kontrolowanych badaniach klinicznych RZS są przedstawione poniżej:

- W 12. miesiącu średnia wartość LDL w grupie pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 15%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 20%, natomiast w 24. miesiącu w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 16%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 19%.
- W 12. miesiącu średnia wartość HDL w grupie pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 17%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 18%, natomiast w 24. miesiącu w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 19%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 20%.

Po przerwaniu leczenia tofacytynibem stężenie lipidów powracało do wartości wyjściowej.

Średnie stosunki LDL do HDL oraz apolipoproteiny B (ApoB) do ApoA1 zasadniczo nie zmieniły się u pacjentów leczonych tofacytynibem.

W kontrolowanym badaniu klinicznym dotyczącym RZS zwiększone stężenia LDL i ApoB wyrównywały się do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia po zastosowaniu leczenia statynami.

W długoterminowym badaniu populacji dotyczącym bezpieczeństwa stosowania tego produktu u pacjentów z RZS zwiększone parametry lipidowe pozostawały zgodne z odnotowanymi w kontrolowanych badaniach klinicznych.

W badaniach klinicznych dotyczących WZJG zmiany parametrów lipidowych obserwowane u pacjentów leczonych tofacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących RZS.

Zawał mięśnia sercowego

Reumatoidalne zapalenie stawów

W szeroko zakrojonym (N=4362) randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania (95% CI) zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorów TNF wynosiła odpowiednio 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) i 0,16 (0,07; 0,31) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat. U pacjentów leczonych tofacytynibem wystąpiło kilka przypadków zawału mięśnia sercowego zakończonych zgonem, podobnie jak u pacjentów leczonych inhibitorami. Podczas badania konieczna była obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez 3 lata.

Nowotwory złośliwe z wyjątkiem NMSC

Reumatoidalne zapalenie stawów

W szeroko zakrojonym (N=4362) randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania (95% CI) raka płuca podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorów TNF wynosiła odpowiednio 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) i 0,13 (0,05; 0,26) pacjenta na 100 pacjentolat. Podczas badania konieczna była obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez 3 lata.

Częstość występowania (95% CI) chłoniaka podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorów TNF wynosiła odpowiednio 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) i 0,02 (0,00; 0,10) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat.

Dzieci i młodzież

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i młodzieńcze ŁZS

Działania niepożądane u pacjentów z MIZS w programie badań klinicznych pokrywały się pod względem rodzaju i częstości występowania z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u dorosłych pacjentów z RZS, z wyjątkiem niektórych zakażeń (grypa, zapalenie gardła, zapalenie zatok, zakażenie wirusowe) oraz zaburzeń żołądka i jelit lub zaburzeń ogólnych (ból brzucha, nudności, wymioty, gorączka, ból głowy, kaszel), które występowały częściej u dzieci i młodzieży z MIZS. Najczęstszym lekiem stosowanym w skojarzeniu z ksLMPCh był MTX (w 1. dniu 156 ze 157 pacjentów stosujących ksLMPCh przyjęło MTX). Brak wystarczających danych dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w skojarzeniu z innymi ksLMPCh.

Zakażenia

W podwójnie zaślepionej części głównego badania III fazy (badanie JIA-I) zakażenia były najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (44,3%). Zakażenia miały na ogół nasilenie łagodne do umiarkowanego.

W zintegrowanej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, u 7 pacjentów w trakcie leczenia tofacytynibem w okresie sprawozdawczym (do 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego produktu leczniczego) wystąpiły ciężkie zakażenia, co odpowiada współczynnikowi zapadalności na ciężkie zakażenia wynoszącemu 1,92 pacjenta na 100 pacjentolat: zapalenie płuc, ropień zewnątrzoponowy (z towarzyszącym zapaleniem zatok i ropniem podokostnowym), torbiel włosowa, zapalenie wyrostka robaczkowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, ropień zlokalizowany w okolicy kończyn i zakażenie dróg moczowych.

W zintegrowanej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, u 3 pacjentów w okresie sprawozdawczym wystąpił półpasiec o przebiegu nieciężkim, co odpowiada współczynnikowi zapadalności wynoszącemu 0,82 pacjenta na 100 pacjentolat. U jednego (1) dodatkowego pacjenta poza okresem sprawozdawczym wystąpił półpasiec o przebiegu ciężkim.

Zaburzenia wątroby

Jednym z kryteriów kwalifikacji do badania głównego dotyczącego MIZS był wynik aktywności AspAT i AlAT mieszczący się poniżej 1,5-krotności górnej granicy normy. W zintegrowanej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, u 2 pacjentów wynik aktywności AlAT podczas 2 kolejnych wizyt był ≥ 3 -krotność GGN. Żadne z tych zdarzeń nie spełniało kryteriów zgodnych z regułą Hy'a. Obaj pacjenci byli

poddawani jednocześnie podstawowemu leczeniu MTX, a każde z tych zdarzeń ustąpiło po przerwaniu stosowania MTX i zaprzestaniu leczenia tofacytynibem.

Badania laboratoryjne

Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z MIZS w programie badań klinicznych pokrywały się ze zmianami obserwowanymi u dorosłych pacjentów z RZS. Jednym z kryteriów kwalifikacji do badania głównego dotyczącego MIZS był wynik liczby płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³. W związku z tym nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z MIZS, u których przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem liczba płytek krwi wynosiła $< 100\ 000$ komórek/mm³.

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeljanz, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (*URPL 2022*) odnaleziono informacje i komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji we wskazaniach innych niż zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Dotyczyły one:

- zwiększonego ryzyka zatorowości płucnej oraz śmiertelności u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę w aktualnie zakończonym i opublikowanym badaniu klinicznym A3921133 [NCT02092467] (*URPL 2022a*);
- czasowego ograniczenia stosowania dawki 10 mg dwa razy na dobę u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zatorowości płucnej w związku z obserwowanymi zdarzeniami w aktualnie zakończonym i opublikowanym badaniu klinicznym A3921133 (*URPL 2022b*);
- zachowania szczególnej ostrożności przy stosowaniu u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem zakrzepów (*URPL 2022c*);
- zwiększonego ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE) oraz nowotworów złośliwych (szczególnie raka płuca i chłoniaka, z wyłączeniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry [ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC]) podczas stosowania tofacytynibu w zakończonym badaniu klinicznym A3921133 u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorem TNF-alfa (*URPL 2022d*, *URPL 2022e*);

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) oraz *European Medicines Agency* (EMA) odnaleziono podobne informacje i komunikaty bezpieczeństwa dotyczące stosowania ocenianej interwencji we wskazaniach innych niż wnioskowane (reumatoidalne zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelita grubego) (FDA 2022, EMA 2022). Eksperti EMA rekomendują, by z ostrożnością stosować tofacytynib u wszystkich pacjentów z podwyższonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Dodatkowo, z uwagi na wysokie ryzyko infekcji, pacjenci w wieku > 65 lat powinni otrzymywać tofacytynib jedynie w przypadku braku dostępnej alternatywnej terapii (EMA 2022).

Przejrzano również sprawozdania ze spotkań komisji PRAC: odnaleziono analogiczne komunikaty do tych raportowanych już w URPL, mianowicie komunikat o zwiększeniu ryzyka zatorowości płucnej (PRAC 2019), oraz zwiększeniu ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ryzyka pojawienia się nowotworów (PRAC 2021), na podstawie wstępnych wyników badania A3921133. W lutym 2022 r komisja podsumowała ryzyko związane ze stosowaniem inhibitorów kinaz JAK, w związku z zakończeniem tego badania – stwierdzono, że stosowanie tofacytynibu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym mogło zwiększać ryzyko poważnej choroby sercowo-naczyniowej (np. zawał serca, udar lub zgon z powodów sercowo-naczyniowych), a także zwiększać ryzyko rozwoju choroby nowotworowej względem inhibitorów TNF. Dodatkowo, w badaniu odnotowano zwiększone ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, ciężkich zakażeń oraz zdarzeń zakrzepowych po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF (PRAC 2022).

Agencja FDA wydała zalecenie dotyczące umieszczenia obramowanego ostrzeżenia (*Boxed Warning*) o ryzyku ciężkich zdarzeń sercowych, chorób nowotworowych, zakrzepicy i zgonu podczas stosowania inhibitorów kinaz JAK. Pracownicy ochrony zdrowia powinni każdorazowo rozważyć możliwe korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem tych leków (w tym tofacytynibu), szczególnie u palaczy, z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub nowotworowych. Wprowadzono także ograniczenie stosowania produktu leczniczego Xeljanz do pacjentów po nieskutecznej terapii lub nietolerancji leków z grupy inhibitorów TNF we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (FDA 2021).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 27 656 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Xeljanz (dane do 18.06.2022 r.). Do najczęstszych (5 najczęstszych kategorii) należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 14111; 51,0%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 10491; 37,9%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 9219; 33,3%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 7706; 27,9%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 7653; 27,7%) (*EudraVigilance* 2022).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 103940 chorych przyjmujących tofacytynib (stan bazy na 19 czerwca 2022 roku). Najwięcej (5 najczęstszych) zgłoszeń dotyczyło kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 51516; 49,6%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 25981; 25,0%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 22039; 21,2%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 18142; 17,5%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 16864; 16,2%) (*VigiAccess 2022*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31 marca 2022 r.) odnotowano łącznie 59 868 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 31 247 (52,1%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 2 164 (3%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Xeljanz, należały: zdarzenia ogólne i stany w miejscu podana (n = 32 504; 54,3%), zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (n = 17 376; 29,0%), zakażenia i zarażenia (n = 15 997; 26,7%) (*FDA 2022a*).

Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.

9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających Xeljanz, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania bazy clinicaltrials.gov wpisano kwerendę „(Xeljanz OR tofacitinib OR TOF) AND (axial spondyloarthritis OR ankylosing spondylitis OR axSpA OR AS)” (zastosowano filtry na Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Studies Without Results, Adult, Older Adult), zaś w bazie clinicaltrialsregister.eu wpisano kwerendę (Xeljanz OR tofacitinib OR TOF). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 22.06.2022 r. i otrzymano 380 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz 129 wyników w bazie clinicaltrialsregister.eu.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 0 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria.

Wyniki wszystkich znalezionych badań zostały już opublikowane, co potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań.

10 Wyniki

Włączono 2 przeglądy systematyczne, w *Ungprasert 2017* nie wykazano istotnych różnic w częstości uzyskiwania ASAS20 między starszymi TNFi, sekukinumabem, certolizumabem, a tofacytynibem – zaznaczyć należy, że w przeglądzie tym uwzględniono badanie II fazy oceniające różne (w tym niezarejestrowane) dawki tofacytynibu, a w ocenie wykorzystano jedynie dawkę 10 mg. W *Deodhar 2020* z kolei potwierdzono znamienne skutecznosc TOF 5 względem placebo w ramach oceny ASAS20 i BASDAI (w przeglądzie również uwzględniono badanie II fazy, ale w obliczeniach wykorzystano wyniki dla wszystkich ocenianych dawek leku). W porównaniu do innych leków uwzględnionych w porównaniu pośrednim w tym opracowaniu tofacytynib w dawce 5 mg był lekiem uzyskującym najwyższy ranking (SUCRA: 93%) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie ASAS20.

Włączone przeglądy potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone.

Tofacytynib + SoC versus placebo + SoC – badania z randomizacją

Do oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa tofacytynibu w dawce 5 mg (TOF 5) włączono 2 bardzo dobrej jakości badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo: badanie 3 fazy – *Deodhar 2021* (+ dodatkowa publikacja *Navarro-Compán 2022*) i badanie 2 fazy – *van der Heijde 2017* (+ dodatkowe publikacje *Maksymowych 2018* i *Ogdie 2020*). Badanie *Deodhar 2021* składało się z dwóch etapów: fazy podwójnie zaślepionej (tygodnie 0-16), w której chorzy w wyniku randomizacji zostali przydzieleni do dwóch grup (TOF 5 i PBO) oraz otwartej fazy (tygodnie 16-48), w której wszyscy pacjenci otrzymywali TOF 5 bez zaślepienia. W badaniu *van der Heijde 2017* leczenie TOF 5 vs PBO trwało 12 tygodni, po czym następował 4-tygodniowy okres obserwacji. Były to wieloośrodkowe, międzynarodowe badania kliniczne i udział w nich brały również ośrodki z Polski. Obywa finansowała firma Pfizer Inc.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono populację pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Obydwa badania uzyskały maksymalną ocenę 5 punktów w skali Jadad. W badaniach zastosowano poprawną procedurę randomizacji i utrzymywano podwójne zaślepienie za pomocą placebo dopasowanego do leku.

Populację obydwu badań stanowiło ogółem 372 chorych na aktywne ZZSK; 185 otrzymało tofacytynib 5 mg [TOF 5], a 187 placebo [PBO]. W badaniu *Deodhar 2021* udział wzięło 269 pacjentów, 133 włączono do grupy TOF 5 i 136 do grupy PBO. Natomiast w badaniu *van der Heijde 2017* w poszczególnych grupach było ponad dwukrotnie mniej pacjentów, 52 w grupie TOF 5 i 51 w grupie PBO. Autorzy podali, że charakterystyki wyjściowe włączonej populacji były dobrze zbalansowane między grupami.

Populacja oceniana w badaniach RCT uwzględnionych w raporcie jest reprezentatywna dla populacji, która będzie leczona w ramach programu lekowego.

Skuteczność kliniczna

W badaniach *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017* porównawcza analiza efektywności klinicznej uwzględniała populacje pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W pierwszym badaniu wyniki pochodzą z okresu 16 tygodni leczenia, a w drugim z 12 tygodni.

Odpowiedź według kryteriów ASAS (*The Assessment of SpondyloArthritis International Society*)

Odpowiedź **ASAS20** uzyskało blisko dwukrotnie więcej chorych z grupy TOF 5 niż grupy PBO: 63,2% vs 32,6%; RB = 1,93 (95% CI: 1,53; 2,44); NNT = 4 (95% CI: 3; 5); $p < 0,0001$ [metaanaliza danych z badań]. Wyniki były znamienne statystycznie. Również w przypadku odpowiedzi **ASAS40** w obydwu badaniach wykazano znamienne statystycznie wyższość TOF 5 względem PBO: 42,2% vs 14,4%; RB = 2,91 (95% CI: 1,98; 4,29); NNT = 4 (95% CI: 3; 6); $p < 0,0001$ [metaanaliza danych z badań]. Analiza w podgrupach w badaniu *Deodhar 2021* w każdym przypadku spójnie wskazywała na korzyść ze stosowania TOF 5 w porównaniu do podania PBO.

W badaniu *Deodhar 2021* przedstawiono także wyniki oceny średnich zmian poszczególnych komponentów ASAS w czasie, dla każdej z nich wykazano istotnie statystycznie większą poprawę wyniku u chorych leczonych TOF 5 niż PBO:

- PtGA: MD = -1,56 (95% CI: -2,11; -1,01); $p < 0,0001$ [wynik badania *Deodhar 2021*];
- całkowity ból pleców: MD = -1,61 (95% CI: -2,14; -1,08); $p < 0,0001$ [wynik badania *Deodhar 2021*];
- BASFI: MD = -1,17 (95% CI: -1,58; -0,76); $p < 0,0001$ [metaanaliza];
- poranna sztywność: MD = -1,72 (95% CI: -2,25; -1,19); $p < 0,0001$ [wynik badania *Deodhar 2021*].

Częściową remisję wg ASAS uzyskało istotnie statystycznie więcej chorych leczonych TOF 5 w porównaniu do PBO: 16,2% vs 5,3%; RB = 3,01 (95% CI: 1,52; 5,95); NNT = 10 (95% CI: 6; 22); p = 0,0015 [metaanaliza]. Również **odpowiedź ASAS 5/6** stwierdzono u znamienne statystycznie większego odsetka chorych z grupy TOF 5 niż PBO: 45,4% vs 9,6%; RB = 4,70 (95% CI: 2,95; 7,48); NNT = 3 (95% CI: 3; 4); p < 0,0001 [metaanaliza].

Wskaźnik aktywności zapalenia stawów kręgosłupa ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

U chorych leczonych TOF 5 uzyskano istotnie statystycznie większą **poprawę wyniku ASDAS-CRP [zmniejszenie]** względem PBO: MD = -0,88 (95% CI: -1,04; -0,72); p < 0,0001 [metaanaliza]. Również w przypadku oceny **zmian stężenia hsCRP** wykazano, że leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg wpływa na istotnie statystycznie większą redukcję stężenia niż podawanie placebo: MD = -0,88 (95% CI: -1,04; -0,72); p < 0,0001 [metaanaliza].

Klinicznie istotną poprawę wg ASDAS (*clinically important improvement*) uzyskało istotnie statystycznie więcej chorych leczonych TOF 5 w porównaniu do PBO: 62,0% vs 21,4%, RB = 2,89 (95% CI: 2,15; 3,89); NNT = 3 (95% CI: 3; 4); p < 0,0001 [metaanaliza]. **Znaczącą poprawę wg ASDAS (*major improvement*)** stwierdzono u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów z grupy TOF 5 niż PBO: 28,0% vs 6,7%; RB = 3,61 (95% CI: 1,10; 11,84); NNT = 6 (95% CI: 3; 36); p = 0,0342 [metaanaliza]. Prawdopodobieństwo uzyskania **niskiej aktywności choroby wg ASDAS (*low disease activity*) [wynik $\geq 1,3$ i $< 2,1$]** u chorych leczonych TOF 5 było istotnie statystycznie większe niż u chorych, którym podawano PBO: 43,2% vs 11,2%; RB = 3,81 (95% CI: 2,48; 5,87); NNT = 4 (95% CI: 3; 5); p < 0,0001 [metaanaliza]. **Nieaktywną chorobę wg ASDAS (*inactive disease*) [wynik $< 1,3$]** uzyskało więcej chorych leczonych TOF 5 niż PBO, jednak wynik istotny statystycznie uzyskano tylko w badaniu *Deodhar 2021*: 6,8% vs 0,0%; RB = 19,43 (95% CI: 1,14; 330,43); NNT = 15 (95% CI: 9; 44); p = 0,0402. Przeprowadzona metaanaliza danych z obu badań nie uzyskała istotnego statystycznie wyniku.

Odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Leczenie TOF 5 wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania **odpowiedzi BASDAI 50** w porównaniu do PBO: 42,7% vs 19,2%, RB = 2,22 (95% CI: 1,58; 3,10); NNT = 5 (95% CI: 4; 7); p < 0,0001 [metaanaliza].

W obydwu badaniach wykazano istotną statystycznie poprawę (zmniejszenie) wyniku BASDAI w wyniku leczenia tofacytynibem 5 mg – **poprawa istotna klinicznie** (średnia zmiana wyniku w grupach TOF 5 >2

jednostki). W wyniku przeprowadzonej metaanalizy wykazano istotnie statystycznie większą poprawę wyniku BASDAI w grupie TOF 5 względem PBO: MD = -1,33 (95% CI: -1,75; -0,91); $p < 0,0001$ [metaanaliza].

Wskaźnik ruchomości kręgosłupa BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*)

Wykazano większą poprawę ruchomości kręgosłupa pacjentów leczonych TOF 5 względem PBO o czym świadczy istotny statystycznie wynik średniej różnicy zmian wyniku **BASMI [zmniejszenie wyniku]** między grupami: MD = -0,38 (95% CI: -0,69; -0,07), $p = 0,0168$ [metaanaliza].

Ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*)

Redukcja punktacji była wyższa w grupie TOF 5, wyniki nie osiągnęły progu znamienności statystycznej (wynik badania *Deodhar 2021*).

Liczba obrzękniętych stawów SJC(44)

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami TOF 5 vs PBO w zmianie liczby obrzękniętych stawów [metaanaliza].

Ocena objawów zapalenia wg SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

Ocena przeprowadzona tylko w badaniu *van der Heijde 2017*. Wykazano istotne zmniejszenie wyniku skali **SPARCC**, wskazujące na zmniejszenie nasilenia objawów zapalenia na podstawie wyniku MRI. Istotne statystycznie różnice na korzyść TOF 5 względem PBO wykazano dla oceny:

- stawów krzyżowo-biodrowych: MD = -2,40 (95% CI: -4,62; -0,18); $p = 0,0339$;
- kręgosłupa: MD = -5,40 (95% CI: -8,45; -2,35); $p = 0,0005$;
- kręgosłupa (modyfikacja berlińska): MD = -1,80 (95% CI: -2,91; -0,69); $p = 0,0015$.

Minimalną istotną zmianę wyniku SPARCC dla oceny stawów krzyżowo-biodrowych [zmiana wyniku o ≥ 2 jednostki] uzyskało istotnie statystycznie więcej chorych z grupy TOF 5 niż PBO: 39% vs 12%; RB = 3,28 (95% CI: 1,22; 8,86); NNT = 4 (95% CI: 3; 12); $p = 0,0189$. Również **w przypadku oceny kręgosłupa MIC wyniku SPARCC [zmiana wyniku o ≥ 5 jednostek]** uzyskało znamienne statystycznie więcej chorych z grupy TOF 5 niż PBO: 36% vs 12%; RB = 3,09 (95% CI: 1,14; 8,40); NNT = 5 (95% CI: 3; 15); $p = 0,0270$. Z

kolei dla remisji wg SPARCC [wynik oceny stawów krzyżowo-biodrowych <2 i oceny kręgosłupa <5] nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Jakość życia – PROs

Wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia wg kwestionariusza **SF-36** w obrębie domeny oceniającej komponentę fizyczną pacjentów (**PCS**) w trakcie leczenia TOF 5 względem PBO: MD = 3,63 (95% CI: 2,26; 4,99); $p < 0,0001$ [metaanaliza]. Spośród składowych komponenty PCS wyniki istotne statystycznie uzyskano dla **bólu ciała (ból fizyczny)** – wykazano istotne statystycznie zmniejszenie bólu w grupie TOF 5 vs PBO, MD= 4,90 (95% CI: 3,16; 6,63), $p < 0,0001$ [metaanaliza]. Natomiast w przypadku domeny oceniającej komponentę psychiczną (MCS) pacjentów oraz jej poszczególnych składowych, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami TOF 5 vs PBO, z wyjątkiem komponenty oceniającej **funkcjonowanie społeczne**, dla której wykazano istotnie większą poprawę wyniku w grupie TOF 5 względem PBO, MD = 3,43 (95% CI: 1,53; 5,34); $p = 0,0004$ [metaanaliza].

Ocena wpływu zmęczenia na funkcjonowanie pacjenta za pomocą skali **FACIT-F** wykazała istotnie statystycznie większą poprawę wyniku [zwiększenie] u chorych leczonych TOF 5 w porównaniu do PBO: MD = 3,57 (95% CI: 1,77; 5,38); $p = 0,0001$ [metaanaliza].

Wykazano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w dedykowanym kwestionariuszu **ASQoL** (*The Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) u chorych leczonych TOF 5 w porównaniu do PBO: MD = -2,11 (95% CI: -3,04; -1,18); $p < 0,0001$ [metaanaliza].

W ocenie jakości życia zależnej od zdrowia pacjenta przy wykorzystaniu skali **EQ-5D** wykazano istotnie większą poprawę mobilności w ocenie EQ-5D w grupie TOF 5 względem PBO: MD = -0,17 (95% CI: -0,28; -0,07), $p = 0,0009$, oraz istotnie większą redukcję bólu i dyskomfortu w ocenie EQ-5D: MD = -0,17 (95% CI: -0,27; -0,07), $p = 0,0013$ [metaanalizy].

W badaniu *van der Heijde 2017* wykazano poprawę wyniku kwestionariusza **WPAI** (*Work Productivity & Activity Impairment Questionnaire: Spondyloarthritis*), co oznacza zmniejszenie pogorszenia wydajności pracy i aktywności pacjentów. Istotne statystycznie różnice między grupami TOF 5 vs PBO wykazano dla oceny upośledzenia podczas pracy ze względu na stan zdrowia, MD = -13,27 (95% CI: -18,94; -7,60); $p < 0,0001$, dla oceny ogólnego upośledzenia pracy ze względu na stan zdrowia, MD = -14,39 (95% CI: -20,60; -8,17); $p < 0,0001$, oraz dla oceny upośledzenia aktywności ze względu na stan zdrowia, MD = -12,07 (95% CI: -16,77; -7,38); $p < 0,0001$.

Uzyskanie \geq MCID poprawy wyników narzędzi oceniających HRQoL

Istotnie statystycznie więcej chorych z grupy TOF 5 w porównaniu do PBO uzyskało przynajmniej minimalną klinicznie istotną poprawę wyniku prawie wszystkich kwestionariuszy i skal i ich składowych oceniających jakość życia zależną od zdrowia (z wyjątkiem komponenty kwestionariusza SF-36v2 oceniającej zdrowie psychiczne, w której wynik był liczbowo większy w grupie TOF 5, ale nieistotny statystycznie).

Uzyskanie wyniku narzędzi oceniających HRQoL w zakresie normy

Liczbowo więcej chorych leczonych 16 tygodni tofacytynibem 5 mg względem placebo uzyskało prawidłowe wyniki dla wszystkich ocenianych kwestionariuszy i skal oceny jakości życia, jednak tylko niektóre z nich były istotne statystycznie. Znamienne więcej chorych z grupy TOF 5 uzyskało wynik w zakresie normy dla domeny oceniającej funkcjonowanie fizyczne (PCS) kwestionariusza SF-36v2: 15,0% vs 4,4%, RB = 3,41 (95% CI: 1,41; 8,22), NNT = 10 (95% CI: 6; 28), $p = 0,0063$, oraz dwóch spośród jej składowych: oceny funkcjonowania fizycznego: 18,8% vs 7,4%, RB = 2,56 (95% CI: 1,28; 5,11), NNT = 9 (95% CI: 6; 29), $p = 0,0080$; i w zakresie oceny bólu ciała: 12,8% vs 2,9%, RB = 4,35 (95% CI: 1,50; 12,58), NNT = 11 (95% CI: 7; 29), $p = 0,0067$.

Otwarta faza badania *Deodhar 2021*

W otwartej fazie badania *Deodhar 2021* poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie oceniane za pomocą poszczególnych skal i kwestionariuszy w grupie TOF 5 pozostawały stabilne do 48 tygodnia, natomiast w grupie PBO \rightarrow TOF 5 częstości odpowiedzi wzrosły pomiędzy 16 a 24 tygodniem, a następnie pozostawały stabilne do 48 tygodnia. Podobnie w przypadku zmian wyników tych narzędzi w czasie w grupie TOF 5 wyniki pozostawały stabilne do 48 tygodnia, a w grupie PBO \rightarrow TOF 5 w okresie od 16 do 24 tygodnia obserwowano poprawę wyniku (podobnie jak u chorych rozpoczynających leczenie w grupie TOF 5), a następnie wyniki pozostawały stabilne do 48 tygodnia. Ogółem w otwartej fazie badania *Deodhar 2021* w grupie chorych zmieniających w 16 tygodniu placebo na tofacytynib 5 mg wykazano poprawę wyników ocenianych parametrów, porównywalną do zmiany obserwowanej w grupie leczonej tofacytynibem 5 mg przez cały okres badania.

Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa na podstawie przeprowadzonych metaanaliz *Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między TOF 5 a PBO w ryzyku występowania AEs ogółem, SAEs, zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ani poszczególnych AEs. Do

najczęstszych poszczególnych zdarzeń niepożądanych należały zakażenia górnych dróg oddechowych (2,0-10,5% w zależności od grupy), zapalenie nosogardzieli (5,9-7,7%) i biegunka (1,9-4,5%).

Ponadto w oparciu o dane z próby *Deodhar 2021* nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych i zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania leczenia z powodu AEs, a na podstawie informacji z badania *van der Heijde 2017* w częstości zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia. W analizowanych próbach nie odnotowano też przypadków zgonu. Autorzy badania *Deodhar 2021* podali także, że jedynymi stwierdzonymi w ramach fazy podstawowej próby AESi były pojedyncze przypadki polekowego uszkodzenia wątroby i ciężkiego (*serious*) zakażenia. Dodatkowo w fazie wydłużonej tej próby odnotowano także półpasiec.

W obu analizowanych próbach nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami pod względem analizy poszczególnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, a ich częstość nie przekraczała 4,4%.

W ramach długookresowej oceny bezpieczeństwa w próbie *Deodhar 2021* profil bezpieczeństwa TOF 5 był zbliżony do tego z podstawowej fazy tego badania.

Tofacytynib vs zdefiniowane komparatory – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

Z uwagi na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących tofacytynib z wybranymi komparatorami, przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólne komparatory, wykorzystując dostępne badania kliniczne. Przeprowadzona metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*) była adaptacją szerszej analizy dostarczonej przez Wnioskodawcę (wykonanej przez podmiot niezależny od Wnioskodawcy), którą dopasowano do wniosku refundacyjnego w polskich warunkach.

W ramach analizy sieciowej uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe: odpowiedź wg kryteriów ASAS (ASAS20, ASAS40, ASAS5/6), odpowiedź wg kryteriów BASDAI (BASDAI50, BASDAI), ocena czynnościowa BASFI, ocena ruchomości kręgosłupa BASMI, marker stanu zapalnego CRP/hsCRP, aktywność osiowej spondyloartropatii ASDAS, jakość życia (SF-36 PCS – komponenta fizyczna, ASQoL), zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia, SAEs. Dostępne dane pozwoliły na porównanie tofacytynibu z wybranymi komparatorami: upadacytynibem – innym przedstawicielem inhibitorów kinazy JAK, a także z inhibitorami TNF (adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept, infliksymab), oraz inhibitorami interleukiny 17 (sekukinumab, iksekizumab).

Skuteczność kliniczna

W populacji ogólnej analizowanych badań (bez względu na wcześniejsze leczenie) obserwowano następujące zależności:

- podobną skuteczność (brak istotnych statystycznie różnic) tofacytynibu oraz pozostałych komparatorów w ocenie odpowiedzi na leczenie według kryteriów **ASAS** (ASAS20, ASAS40, ASAS5/6)
- podobny wpływ (brak istotnych statystycznie różnic) tofacytynibu na aktywność osiowej spondyloartropatii **ASDAS** względem wszystkich ocenianych komparatorów. Wskaźnik ASDAS jest obecnie uważany za najbardziej obiektywny parametr zarówno w ocenie aktywności choroby, jak i odpowiedzi na leczenie,
- brak znamienych różnic względem większości komparatorów w ocenie odpowiedzi na leczenie według kryteriów **BASDAI** – z wyjątkiem porównania z golimumabem oraz infliksymabem, gdzie tofacytynib odnotowano istotnie mniejszą redukcję punktacji, odpowiednio MD = 0,87 (95% CrI: 0,16; 1,58) oraz MD = 1,70 (95% CrI: 0,83; 2,56) – pomimo tych różnic, w ocenie prawdopodobieństwa poprawy wyniku BASDAI o przynajmniej 50% (**BASDAI50**), nie obserwowano istotnych różnic w porównaniu tofacytynibu z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim,
- podobny wpływ (brak istotnych statystycznie różnic) leczenia tofacytynibem na ocenę funkcjonowania pacjentów według skali **BASFI** wobec wszystkich rozpatrywanych komparatorów
- podobny wpływ (brak istotnych statystycznie różnic) leczenia tofacytynibem na ruchomość kręgosłupa (zmiana wyniku **BASMI**) w porównaniu do większości rozpatrywanych komparatorów, z wyjątkiem golimumabu, wobec którego odnotowano istotnie lepszy efekt tofacytynibu, MD = -0,24 (95% CrI: -0,44; -0,04), oraz etanerceptu oraz infliksymabu, wobec których efekt tofacytynibu był istotnie gorszy: MD = 0,26 (95% CrI: 0,07; 0,45) oraz MD = 0,66 (95% CrI: 0,25; 1,08)
- podobny wpływ (brak istotnych statystycznie różnic) leczenia tofacytynibem na zmiany stężenia białka C-reaktywnego w porównaniu z większością ocenianych komparatorów, z wyjątkiem porównania z adalimumabem oraz etanerceptem, gdzie odnotowano istotnie niższy efekt tofacytynibu, odpowiednio MD = 11,18 (95% CrI: 0,52; 21,15) oraz MD = 12,78 (95% CrI: 0,55; 24,92)
- podobny wpływ leczenia tofacytynibem na jakość życia pacjentów w porównaniu z większością rozpatrywanych komparatorów, zarówno w ocenie kwestionariusza ASQoL, jaki i kwestionariusza SF-36 PCS – wyjątek stanowiło porównanie z infliksymabem, w którym odnotowano istotnie mniejszą zmianę wyniku SF-36 PCS po stronie tofacytynibu: MD = -8,17 (95% CrI: -13,31; 3,67).

Bardzo podobne zależności odnotowano w analizie przeprowadzonej dla **populacji pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie** – w większości przypadków oceniane efekty nie różniły się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami, a nieliczne istotne różnice obserwowano względem niektórych inhibitorów TNF.

Wśród chorych **opornych na wcześniejsze leczenie** (w tym inhibitorów TNF) obserwowano podobną skuteczność tofacytynibu, co inhibitorów interleukiny 17 (sekukinumabu oraz iksekizumabu, z którymi prowadzono porównanie w ramach tej populacji) – jedynie zmiany stężenia białka c-reaktywnego wskazywały na istotnie mniejszą efektywność tofacytynibu względem iksekizumabu, MD = 10,39 (95% CrI: 0,33; 20,48).

Bezpieczeństwo

W analizowanym porównaniu pośrednim rozpatrywano ocenę bezpieczeństwa w kontekście ryzyka pojawienia się ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych oraz ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs, w całej analizowanej populacji chorych. W przypadku oceny obu tych punktów końcowych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem, a rozpatrywanymi w porównaniu pośrednim komparatorami – co za tym idzie, nie odnotowano by profil bezpieczeństwa tofacytynibu różnił się istotnie od profilu bezpieczeństwa pozostałych terapii stosowanych w leczeniu ZZSK.

11 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Nie odnaleziono obserwacyjnych badań klinicznych, w tym prób prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, co ogranicza możliwość oceny tofacytynibu w szerszym ujęciu, poza ramami badań eksperymentalnych;
- Z uwagi na brak badań klinicznych bezpośrednio oceniających porównanie tofacytynibu z uwzględnianymi komparatorami aktywnymi, konieczne było wykonanie porównanie pośredniego, co wiąże się z ograniczeniami wynikającymi z konieczności przyjęcia założeń o zgodności populacji/metodyki odnalezionych badaniach.
- Zakres porównania pośredniego był ograniczony dostępnością analizowanych danych – w szczególności, ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono jedynie dla dwóch punktów końcowych: oceny ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs oraz ryzyka wystąpienia SAEs; niemniej jednak, punkty te były istotne z klinicznego punktu widzenia i mogą dobrze świadczyć o ogólnym profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii.
- Z uwagi na fakt adaptacji już istniejącej sieci porównania pośredniego, w obliczeniach bazowano na danych dostarczonych przez Wnioskodawcę i w części przypadków informacje o dokładnym sposobie ekstrakcji danych z badań pierwotnych nie były dostępne – niemniej jednak, w miarę możliwości weryfikowano uzyskane dane z badaniami pierwotnymi i potwierdzano poprawność ekstrakcji danych.
- W ramach analizy porównania pośredniego przedstawiono dodatkowo wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem ekspozycji na wcześniejsze leki biologiczne, w tym inhibitory TNF – zaznaczyć należy, że podgrupy chorych otrzymujących wcześniej takie leczenie były mało liczne, a dane dla takich podgrup dostępne jedynie w kilku ocenianych badaniach, co zawężyło możliwość oceny danych punktów końcowych do jedynie kilku komparatorów, a uzyskane wyniki mogły utracić istotność statystyczną w wyniku testowania mniejszych populacji.
- Odnalezione badania oceniające tofacytynib różniły się okresami obserwacji (12 tygodni oraz 16 tygodni), co mogło wpływać na możliwość metaanalizy ich wyniku, niemniej jednak w większości przeprowadzonych analiz obserwowano spójne wyniki (brak istotnej heterogeniczności metaanaliz); różne okresy obserwacji dotyczyły również badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, niemniej jednak w każdym uwzględniono wyniki z okresu zalecanego w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych do oceny skuteczności leczenia.

Ograniczenia badań

- Badanie *Deodhar 2021* było stosunkowo próbą kliniczną o stosunkowo krótkim okresie obserwacji do oceny długoterminowego bezpieczeństwa terapii TOF 5 (pod kątem wystąpienia AESIs); ponadto w badaniu nie uwzględniono oceny poprawy choroby w MRI, która być może w przyszłości powinna zostać oceniona w badaniach klinicznych (w badaniu *van der Heijde 2017* wykazano istotną poprawę w punktach końcowych związanych z oceną MRI u chorych leczonych TOF 5).
- Ograniczeniem badania *van der Heijde 2017* jest stosunkowo krótki okres aktywnego leczenia (12 tygodni) w porównaniu do zalecanego w aktualnie obowiązującym *ChPL Xeljanz 2022*, gdzie podano, że poprawę kliniczną u pacjentów z ZZSK obserwuje się w ciągu 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia tofacytynibem. Czas trwania badania *van der Heijde 2017* został wybrany na podstawie początku skuteczności tofacytynibu obserwowanej we wcześniejszych badaniach klinicznych tofacytynibu w innych wskazaniach, przy jednoczesnym zrównoważeniu bezpieczeństwa pacjenta z ograniczonym czasem ekspozycji na lek. Możliwe jest więcej, że maksymalna odpowiedź dotycząca skuteczności leczenia tofacytynibem nie została osiągnięta do 12 tygodnia.
- Mała liczebność grup w badaniu *van der Heijde 2017* (po około 50 pacjentów) utrudniała interpretację potencjalnie interesujących analiz podgrup.
- Pacjenci włączani do badania *van der Heijde 2017* byli zobowiązani do wykazania z góry określonego poziomu aktywności choroby w momencie włączenia do badania, jednak nie wymagano od nich wcześniej określonego poziomu CRP (aktywności zapalnej), co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Jednak w tym badaniu uwzględniono populację typową dla ZZSK, a dotychczasowe badania z TNFi w populacji ZZSK na ogół nie wymagały wysokiego CRP podczas skriningu.
- W niektórych badaniach dotyczących komparatorów uwzględnionych w NMA wskazano na stosunkowo krótki okres obserwacji, który może być niewystarczający do długotrwałej oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych leków.
- W analizowanych badaniach dopuszczono możliwość zmiany stosowanego leczenia (w części publikacji określanej jako „*early escape*”), w celu szybszego otrzymania aktywnego leczenia w przypadku chorych z grup PBO lub w przypadku pacjentów z ramion interwencji leczenia aktywnego w wyższej dawce, co potencjalnie różnicowało analizowane badania z uwagi na sposób prowadzenia takiej procedury – niemniej jednak, w obliczeniach porównania pośredniego dla

wszystkich badań uwzględniono wyłącznie ocenę pacjentów przed możliwością zmiany interwencji.

12 Dyskusja

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK, ang. *Ankylosing Spondylitis*) stanowi część większej grupy schorzeń – spondyloartropatii (SpA, z ang. *Spondyloarthritis*), czyli zapaleń stawów przebiegających z zajęciem stawów kręgosłupa. Częstość występowania ZZSK ocenia się na 0,01-1,8%. Najwyższe wskaźniki zapadalności na ZZSK odnotowano w Europie Północnej i Ameryce Północnej. Schorzenie ma postać przewlekłego, przeważnie postępującego procesu zapalnego, obejmującego stawy krzyżowo-biodrowe (*sacroilitis*), stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia. Zapalenie stawów kręgosłupa w przebiegu spondyloartropatii może współistnieć z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, wyprzedzać je lub (rzadziej) występować samodzielnie. Etiologia choroby nie jest do końca znana, ale istnieje hipoteza, że ZZSK jest uwarunkowaną genetycznie zaprogramowaną odpowiedzią immunologiczną na czynniki środowiskowe. Za hipotezą tą przemawia bardzo częsta obecność u chorych antygeny HLA-B27, który wykrywany jest u 80-90% chorych rasy białej przy wykrywalności na poziomie 8% w populacji ogólnej. Schorzenie przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Zazwyczaj jednak przebieg choroby jest przewlekły i ma charakter postępujący. Utrata prawidłowych krzywizn kręgosłupa i jego ostateczne usztywnienie oraz występujące często równoczesne zmiany w stawach obwodowych przyczyniają do zmian postawy i powstawania przykurczów w obrębie kończyn. ZZSK może przebiegać z objawami zapalenia jelit oraz błony naczyniowej oka, a u części chorych stwierdza się nieprawidłowości związane z układem krążenia czy białkomocz spowodowany odkładaniem się amyloidu w nerkach lub nefropatią oraz bezobjawowe, mikroskopowe zmiany zapalne w końcowym odcinku jelita cienkiego i okrężnicy. Zagrożenie kalectwem związane jest głównie z zajęciem stawów biodrowych i zeszywnieniem szyjnego odcinka kręgosłupa. Skrócony czas przeżycia odnotowuje się zwykle wskutek amyloidozy, złamań kręgosłupa i zmian narządowych oraz częstszego współistnienia chorób sercowo-naczyniowych – oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu do populacji ogólnej z uwagi na występujące powikłania, w tym kardiologiczne. Dodatkowo diagnoza ZZSK powiązana jest z obniżeniem produktywności (AOTMiT RPT 255/2019, AWA Taltz 2021, Haglund 2013, Zimmermann-Górska 2021).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa charakteryzuje się bólem i sztywnością kręgosłupa i szyi oraz może powodować poważne upośledzenie ruchomości kręgosłupa, a co za tym idzie obniżoną jakość życia. Objawy ZZSK obejmują również obwodowe zapalenie stawów, zapalenie palców i zapalenie przyczepów ścięgniastych, a u wielu pacjentów diagnozuje się objawy pozastawowe/mięśniowo-szkieletowe, takie jak nieswoiste zapalenie jelit, łuszczycę i zapalenie błony naczyniowej oka. Dodatkowo, pacjenci z ZZSK mają wyższe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i związanej z nimi śmiertelności, miażdżycy,

osteoporozy i innych chorób współistniejących niż populacja ogólna. Większość obecnie dostępnych opcji leczenia opisywanego schorzenia ogranicza się do podania podskórnego i dożylnego, a jak wskazują badania, pacjenci preferują jednak podanie doustne od administracji w postaci zastrzyku (*PTR 2022*). Odpowiedzią na te niezaspokojone potrzeby chorych może być refundacją produktu leczniczego Xeljanz, substancji z grupy JAKi, który ma postać wygodnych tabletek, a które można zażywać niezależnie od posiłków. Lek ten wykazuje szybką i trwałą poprawę w zakresie objawów ZZSK, w tym aktywności choroby, stanu zapalnego, bólu, mobilności i codziennego funkcjonowania. W przeciwieństwie do wielu innych leków stosowanych w leczeniu ZZSK, tofacytynib nie jest lekiem biologicznym, nie niesie więc ryzyka immunogenności; dodatkowo charakteryzuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa i możliwe jest natychmiastowe odstawienie leku bez konieczności stopniowego zmniejszania dawkowania.

Zgodnie z wnioskiem, leczenie tofacytynibem prowadzone będzie na warunkach określonych w już obowiązującym programie lekowym „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” (załącznik B.36 do Obwieszczenia MZ). W programie tym populację stanowią pacjenci z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu RTG, z aktywną postacią choroby, z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne. Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie określonych kryteriów w ocenie BASDAI, bólu kręgosłupa i ogólnego stanu choroby. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia. Wnioskowane kryteria refundacyjne zawierają się więc we wskazaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Xeljanz i stanowią jego uszczegółowienie w zakresie wcześniej stosowanego leczenia. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u tych chorych znajdują zastosowanie leki biologiczne z grup inhibitorów TNF (tj. adalimumab [ADA], etanercept [ETA], certolizumab pegol [CERT], infliksymab [IFX] i golimumab [GOL]), anty IL-17 (sekukinumab [SEC], iksekizumab [IXE]) oraz celowane syntetyczne LMPCh z grupy JAKi (upadacytynib [UPA]). Uwzględniając wnioskowane warunki finansowania leku Xeljanz, które będą w większości tożsame z przyjętymi dla innych leków objętych finansowaniem w ramach programu lekowego oraz wytyczne praktyki klinicznej uznano za właściwe komparatory dla tofacytynibu w dawce 5 mg p.o. podawanego 2 razy dziennie [TOF 5 BID] leki ujęte obowiązującym programem lekowym, w dawkach zarejestrowanych. Upadacytynib będzie głównym komparatorem dla tofacytynibu, gdyż obie substancje stanowią jedną klasę leków.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu 5 mg [TOF 5], a także jego porównania z wybranymi komparatorami, przeprowadzono przegląd systematyczny, mający na celu identyfikację badań oceniających ten lek we wnioskowanej populacji chorych. W wyniku przeglądu zidentyfikowano dwa

badania kliniczne (*Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*), w których tofacytynib 5 mg porównywano z placebo w populacji chorych z ZZSK. Nie odnaleziono jednak badań porównujących bezpośrednio TOF 5 z wybranymi komparatorami aktywnymi. W związku z brakiem takich badań, Wnioskodawca przeprowadził szeroką metaanalizę sieciową, w ramach której udało się porównać tofacytynib 5 mg z pozostałymi terapiami stosowanymi w ZZSK, wybranymi jako komparatory niniejszej analizy. W ramach niniejszej analizy, przedstawiono opis skuteczności oraz bezpieczeństwa tofacytynibu 5 mg na podstawie własnego wyszukiwania, oraz wyniki zaktualizowanej metaanalizy sieciowej dostarczonej uprzednio przez Wnioskodawcę, zaadoptowanej do polskich warunków.

Przedmiotem wniosku była refundacja tofacytynibu w dawce 5 mg p.o. podawanego 2 razy dziennie [TOF 5] – oba odnalezione badania RCT (*Deodhar 2021* i *van der Heijde 2017*) uwzględniały tofacytynib w takim dawkowaniu (w drugim badaniu obecne były również grupy z innym dawkowaniem leku, ale nie zostały one uwzględnione w raporcie). Na podstawie wyników obu badań można było stwierdzić znamienne wyższą skuteczność tofacytynibu względem placebo w znacznej większości ocenianych punktów końcowych, między innymi poprawy kryteriów ASAS, ASDAS czy BASDAI, ponadto obserwowano również poprawę jakości życia. Chorzy uczestniczący w badaniach wykazywali adekwatną odpowiedź na leczenie tofacytynibem 5 mg, co obserwowano za pomocą istotnie statystycznie większego odsetka chorych uzyskujących odpowiedź BASDAI 50 wśród chorych otrzymujących TOF 5 w porównaniu do PBO, a także odpowiedzi wg ASDAS (klinicznie istotną poprawę, znaczącą poprawę, niską aktywność choroby, nieaktywną chorobę). Dodatkowo, uzyskany efekt terapeutyczny utrzymywał się również w dłuższym okresie obserwacji. W badaniu *van der Heijde 2017* wykonano szeroką analizę wpływu leczenia tofacytynibem na objawy zapalenia na podstawie wyniku rezonansu magnetycznego – ocena stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa, za pomocą skali SPARCC, w której wykazano dużą skuteczność leku w zmniejszaniu zapalenia w ocenie stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa, statystycznie znamienne większą względem placebo. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono obserwacyjnych badań klinicznych, co nie pozwala ocenić bezpośrednio efektu terapeutycznego tofacytynibu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – niemniej jednak, lek ten został dokładnie przetestowany w innych wskazaniach, zarówno w ramach badań eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych i obserwowano zgodności wyników takich prób, więc należy spodziewać się, że podobnie będzie w przypadku populacji ZZSK.

Z uwagi na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących tofacytynib z wybranymi komparatorami, przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólne komparatory, wykorzystując dostępne badania kliniczne oceniające wybrane komparatory. Analiza ta była adaptacją szerszej metaanalizy sieciowej, dostarczonej przez Wnioskodawcę, dostosowaną w niniejszym raporcie do polskich warunków

refundacyjnych. W całej analizowanej populacji generalnie obserwowano podobną skuteczność tofacytynibu, co pozostałych komparatorów. W szczególności, tofacytynib nie różnił się istotnie od ocenianego jako komparator drugiego przedstawiciela inhibitorów kinazy JAK – upadacytynibu, w żadnym z rozpatrywanych punktów końcowych. Podobnie, w żadnym z ocenianych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a przedstawicielami inhibitorów interleukiny 17: sekukinumabem oraz iksekizumabem. W przypadku porównania z inhibitorami TNF, w większości analizowanych punktów końcowych obserwowano podobną skuteczność tofacytynibu i leków z tej grupy – obserwowano nieliczne wyjątki, w których tofacytynib uzyskiwał istotnie gorszy efekt, najczęściej wobec infliksymabu oraz etanerceptu. Należy podkreślić, że nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ocenie aktywności osiowej spondyloartropatii w ASDAS. Wskaźnik ASDAS jest obecnie uważany za najbardziej obiektywny parametr zarówno w ocenie aktywności choroby, jak i odpowiedzi na leczenie. W opinii ekspertów wskaźnik ASDAS jako bardziej wiarygodny, powinien zastępować dotychczasowe kryteria aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie (*Korkosz 2014*). Nie odnotowano różnic w ocenie bezpieczeństwa analizowanych terapii.

Profil bezpieczeństwa tofacytynibu, w tym zmiany parametrów laboratoryjnych, u pacjentów z ZZSK w badaniach był zgodny z ustalonym profilem bezpieczeństwa tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę we wszystkich programach klinicznych. W trakcie leczenia tofacytynibem 5 mg nie stwierdzono zgonów, nowotworów złośliwych, poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych ani zakażeń oportunistycznych.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również opracowania wtórne, będące przeglądami systematycznymi skuteczności oraz bezpieczeństwa tofacytynibu w populacji chorych na ZZSK. W ramach analizy uwzględniono jedynie te przeglądy, które porównywały tofacytynib z aktywnymi komparatorami rozpatrywanymi w niniejszej analizie. Dwa opracowania (*Ungpraset 2017* oraz *Deodhar 2020*) spełniły te kryteria – w obu dane odnośnie skuteczności tofacytynibu zaczerpnięto jedynie ze starszego badania II fazy *van der Heijde 2017*, z uwagi na fakt, że wyszukiwanie w ramach tych przeglądów prowadzono przed opublikowaniem próby *Deodhar 2021*. W przypadku przeglądu *Ungpraset 2017* w ocenie uwzględniono jedynie tofacytynib w dawce 10 mg, natomiast w drugim przeglądzie w obliczeniach uwzględniono już wszystkie dawki raportowane w badaniu, w tym będącą przedmiotem oceny dawkę 5 mg. Ogólnie, wnioski płynące z przeglądów systematycznych (szczególnie wnioski z oceny zalecanej dawki 5 mg) były zgodne z tymi odnotowanymi w niniejszej analizie – w większości przypadków tofacytynib charakteryzowała podobna skuteczność co oceniane komparatory, przy czym lek uzyskiwał wysoką pozycję w rankingach skuteczności obliczanych dla analizowanych interwencji.

W świetle dostępnych dowodów, tofacytynib 5 mg wydaje się być skutecznym i bezpiecznym lekiem, a jego efektywność kształtuje się na podobnym poziomie, co innych leków LMPCh, refundowanych obecnie w warunkach polskich.

13 Wnioski końcowe

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) to przewlekła choroba zapalna stawów, która stanowi część większej grupy schorzeń – spondyloartropatii, czyli zapaleń stawów przebiegających z zajęciem stawów kręgosłupa. Xeljanz (tofacytynib), jest silnym, selektywnym syntetycznym inhibitorem kinaz z rodziny JAK i poprzez swoje działanie moduluje odpowiedź immunologiczną i zapalną. Biorąc pod uwagę dostępny wachlarz leków refundowanych w polskich warunkach w leczeniu pacjentów z agresywnym przebiegiem ZZSK, w porównaniu do większości tych leków istotną zaletą tofacytynibu jest dostępna droga jego stosowania, a także odmienny mechanizm działania, co otwiera nowe możliwości terapeutyczne dla chorych, u których nie wystąpiła zadowalająca odpowiedź na obecnie refundowane leki lub doszło do jej utraty.

W wiarygodnych badaniach z randomizacją i zaślepieniem wykazano wyższą skuteczność kliniczną tofacytynibu w porównaniu do placebo, u pacjentów, u których wystąpiła nieskuteczność leczenia klasycznymi oraz biologicznymi LMPCh. Tofacytynib zmniejszał nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych, poprawiał sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem oraz zmniejszał tempo postępu zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów z aktywnym ZZSK po-mimo zastosowanego leczenia.

Porównanie z lekami aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego wymagało stworzenia szerokiej sieci metaanalizy sieciowej. W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a przedstawicielami inhibitorów interleukiny 17: sekukinumabem oraz iksekizumabem. W przypadku porównania z inhibitorami TNF, w większości analizowanych punktów końcowych obserwowano podobną skuteczność tofacytynibu i leków z tej grupy – nie odnotowano znamienych różnic w przypadku wskaźnika ASDAS, uważanego za najbardziej obiektywny parametr zarówno w ocenie aktywności choroby, jak i odpowiedzi na leczenie. Natomiast należy podkreślić, że tofacytynib nie różnił się istotnie od drugiego przedstawiciela inhibitorów kinaz janusowych – upadacytynibu, będącego podstawowym komparatorem, w żadnym z rozpatrywanych punktów końcowych. Tofacytynib charakteryzuje się przewidywalnym i dobrym profilem bezpieczeństwa.

W świetle dostępnych dowodów, tofacytynib 5 mg wydaje się być skutecznym i bezpiecznym lekiem, którego efektywność kształtuje się na podobnym poziomie, co innych biologicznych i ukierunkowanych syntetycznych leków LMPCh, refundowanych obecnie w warunkach polskich.

14 Załączniki

14.1 Szczegóły oceny RoB2 badań RCT

Tabela 165. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *Deodhar 2021*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>Deodhar 2021</i>
Oceniane porównanie		TOF 5 vs PBO
Oceniany punkt końcowy		Analiza skuteczności i bezpieczeństwa
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		–
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy użyciu systemu IRT, z uwzgl. czynn. stratyfikacji względem leczenia bLMPCh w wywiadzie: brak leczenia bLMPChS vs leczenie TNFi-IR lub wcześniejsze leczenie bLMPCh bez niewystarczającej odpowiedzi na leczenie (non-IR) lub bez objawów nietolerancji, w stosunku 1: 1 do grup: TOF 5:PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja przy użyciu systemu IRT, z uwzgl. czynn. stratyfikacji względem leczenia bLMPCh w wywiadzie: brak leczenia bLMPChS vs leczenie TNFi-IR lub wcześniejsze leczenie bLMPCh bez niewystarczającej odpowiedzi na leczenie (non-IR) lub bez objawów nietolerancji, w stosunku 1: 1 do grup: TOF 5:PBO
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza skuteczności: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku, populacja leczonych pacjentów będących w trakcie podawania leków

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		<ul style="list-style-type: none"> Analiza bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	1 pacjent z grupy TOF 5 nie był leczony
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na interwencję i randomizację w trakcie podwójnie zaślepionej fazy badania do 48 tyg. badania
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 166. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *van der Heijde 2017*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Nazwa badania		van der Heijde 2017
Oceniane porównanie		TOF 5 vs PBO
Oceniany punkt końcowy		Analiza skuteczności i bezpieczeństwa
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		–
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1:1:1 do grup: PBO lub TOF 2, TOF 5, TOF 10
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: populacja ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo ocena MRI została przeprowadzona niezależnie od siebie przez dwóch zaślepionych badaczy centralnych, niezależnie od siebie ślepych na kolejność czasową i leczenie, a rozbieżności dla punktów dychotomicznych rozwiązano przez ocenę MRI trzeciego badacza, nieposiadającego informacji o pozostałych wynikach
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 167. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *SELECT-AXIS 1*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>SELECT-AXIS 1</i>	
Oceniane porównanie	UPA 15 vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	—	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy użyciu system IRT, z uwzgl. czynn. stratyfikacji: stężenia hsCRP: ≤ GGN vs GGN, GGN 2,87 mg/l i region geograficzny USA i

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		Kanada, Japonia, reszta świata, w stosunku 1:1 do grup: UPA 15:PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, dodatkowo UPA 15 i PBO podawane było doustnie w tabletkach o takim samym wyglądzie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, dodatkowo cały personel badania, sponsor i personel ośrodków pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, a UPA 15 i PBO podawane było doustnie w tabletkach o takim samym wyglądzie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza skuteczności: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku; ▪ Analiza bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku, zgodnie z rzeczywistym otrzymanym leczeniem
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza skuteczności: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku; ▪ Analiza bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku, zgodnie z rzeczywistym otrzymanym leczeniem
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo ocena MRI została przeprowadzona niezależnie od siebie przez dwóch

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		zaślepionych badaczy centralnych, niezależnie od siebie ślepych na kolejność czasową i leczenie, a rozbieżności rozwiązano przez ocenę MRI trzeciego badacza
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 168. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu ASCEND.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	ASCEND	
Oceniane porównanie	ETA 25 Q2W vs SSZ	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	—	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy użyciu komputerowo generowanego schematu w stosunku 2:1 do grup: ETA 50 QW:SSZ
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, leki podawano w identycznych wstrzyknięciach i tabletkach
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, leki podawano w identycznych wstrzyknięciach i tabletkach
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza skuteczności: mITT - pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku i zostali poddani ≥ 1 ocenie po rozpoczęciu badania (ang. <i>Postbaseline</i>) ▪ Analiza bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza skuteczności: mITT - pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku i zostali poddani ≥ 1 ocenie po rozpoczęciu badania (ang. <i>Postbaseline</i>) ▪ Analiza bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki leku
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo ocena MRI została przeprowadzona niezależnie od siebie przez dwóch zaślepionych badaczy centralnych, niezależnie od siebie ślepych na kolejność czasową i leczenie, a rozbieżności rozwiązano przez ocenę MRI trzeciego badacza
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 169. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *ASSERT*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>ASSERT</i>	
Oceniane porównanie	IFX 5 vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	—	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja z uwzgl. czynn. stratyfikacji: ośrodek badawczy i stężenie CRP: GGN vs 3 ≥ GGN, w stosunku 3:8 do grup: PBO:IFX 5
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza skuteczności: ITT - wszyscy pacjenci poddani randomizacji, niezależnie od leczenia ▪ Analiza bezpieczeństwa: ITT wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę (wstrzyknięcie) badanego leku
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	Częściowo nie	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	3 pacjentów z grupy PBO wycofało zgodę na udział w badaniu przed podaniem pierwszej dawki
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 170. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu ATLAS.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	ATLAS	
Oceniane porównanie	ADA 40 vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	—	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 2:1 do grup: ADA 40:PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT - pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT - pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 171. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *Bao 2014*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Bao 2014</i>	
Oceniane porównanie	GOL 50 vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	—	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja ze stratyfikacją przy użyciu metodologii blokowej (ang. <i>Block methodology</i>) z uwzgl. czynn. stratyfikacji: ośrodek badawczy i stężenie CRP ≥ 15 mg/l vs < 15 mg/l, w stosunku 1:1 do grup: PBO: GOL 50
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza skuteczności i HRQoL: ITT ▪ Analiza bezpieczeństwa: wszyscy leczeni pacjenci zgodnie z rzeczywistym otrzymaniem leczenia
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	Nie	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza skuteczności i HRQoL: ITT ▪ Analiza bezpieczeństwa: wszyscy leczeni pacjenci zgodnie z rzeczywistym otrzymaniem leczenia
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo niezależni asesory przeszkoleni przez sponsora badania i doświadczeni w wykonywaniu ocen związanych z oceną ZZSK oceniali punkty końcowe związane z układem mięśniowo-szkieletowym, nie mieli oni dostępu do żadnych innych danych dotyczących pacjenta i badania
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 172. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *Barkham 2010*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Barkham 2010</i>	
Oceniane porównanie	ETA 25 vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	—	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup: ETA 25: PBO

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, dodatkowo monitor medyczny ośrodka badawczego (ang. <i>Site monitor</i>) pozostawał zaślepiiony na stosowaną interwencję
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo monitor medyczny ośrodka badawczego (ang. <i>Site monitor</i>) pozostawał zaślepiiony na stosowaną interwencję
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 173. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *Braun 2002*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Braun 2002</i>	
Oceniane porównanie	IFX 5 vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	—	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy użyciu komputerowo-generowanych losowych numerów, w 4 blokach dla każdego ośrodka badawczego, w każdej grupie pacjentów, włączonych przez jeden ośrodek badawczy, dwóch pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy PBO, a dwóch do IFX 5 bez dodatkowych czynników stratyfikacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo w badaniu podano, że lek nie był oznakowany
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Lek został przygotowany przez niezależnych farmaceutów, przy czym nie był on oznakowany, z kolei badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, przy czym odślepienie

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		interwencji mogło nastąpić w przypadku wystąpienia SAEs
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	Brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, przy czym odślepienie mogło nastąpić w przypadku wystąpienia SAEs, dodatkowo lek nie był oznakowany
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego	Nie	Brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?		
	Ogółem	
	Niskie	

Tabela 174. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *Calin 2004*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Calin 2004</i>	
Oceniane porównanie	ETA 25 Q2W vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	–	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja z uwzgl. czynn. stratyfikacji: dodatkowe leczenie LMPCh na początku badania w stosunku 1:1 do grup: ETA 25 Q2W:PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 175. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *Enbrel AS*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Enbrel AS</i>	
Oceniane porównanie	ETA 25 Q2W vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	—	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja z uwzgl. czynn. stratyfikacji: dodatkowe leczenie LMPCh na początku badania w stosunku 1:1 do grup: ETA 25 Q2W:PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze, aseseorzy, personel ośrodka badawczego i sponsor pozostawali zaślepieni na randomizację i stosowaną interwencję
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie ≥ 1 dawki badanego leku
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze i asesorzy pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo osoby nie zaangażowane w opiekę nad pacjentem (ang. <i>Not otherwise involved in study-related patient care</i>), które oceniały wyniki skuteczności nie zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>Non patient-reported efficacy measures</i>) pozostawały zaślepienie na stosowaną interwencję

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 176. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *van der Heijde 2006a*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>van der Heijde 2006a</i>	
Oceniane porównanie	ETA 50 Q2W vs ETA 25 Q2W vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	—	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 3:3:1 do grup: ETA 50 QW:ETA25Q2W:PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: mITT + otrzymanie ≥ 1 dawki badanego leku
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: mITT + otrzymanie ≥ 1 dawki badanego leku
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
	Niskie	

Tabela 177. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *Giardina 2010*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Giardina 2010</i>	
Oceniane porównanie	ETA 50 QW vs IFX 5	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	—	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup: ETA 50 QW:PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Nie	Badanie <i>open-label</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Pacjenci byli świadomi stosowanej interwencji, badanie <i>open-label</i>
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badacze byli świadomi stosowanej interwencji, badanie <i>open label</i>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Brak zaślepienia mógł mieć wpływ na ocenę punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Brak zaślepienia mógł mieć wpływ na ocenę punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Wysokie		

Tabela 178. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu GO-RAISE.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	GO-RAISE	
Oceniane porównanie	GOL 50 VS GOL 100 vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	—	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy użyciu systemu IVR z uwzgl. czynn. stratyfikacji: ośrodek badawczy i sęczenie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		CRP ($\leq 1,5$ mg/dl vs $> 1,5$ mg/dl) w stosunku 1:1,8:1,8 do grup: PBO:GOL 50: GOL 100
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, dodatkowo w publikacji podano, że pacjenci z grupy GOL 50 otrzymywali GOL 50 w 0,5 ml strzykawkach i PBO w 1,0 ml strzykawkach, pacjenci z grupy GOL 100 otrzymywali GOL 100 w 1,0 ml strzykawkach i PBO w 0,5 ml strzykawkach, natomiast pacjenci z grupy PBO otrzymywali PBO w strzykawkach 1,9 ml i 0,5 ml
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT - wszyscy pacjenci poddani randomizacji zgodnie z przypisanym leczeniem
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	1 pacjent z grupy GOL 50 nie był leczony (ang. <i>Never treated</i>)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 179. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *Gorman 2002*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Gorman 2002</i>	
Oceniane porównanie	ETA 25 Q2W vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	-	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup: ETA 25 Q2W: PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
	Niskie	

Tabela 180. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *Hu 2012*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>Hu 2012</i>
Oceniane porównanie		ADA 40 vs PBO
Oceniany punkt końcowy		Analiza skuteczności
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		—
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup: ADA 40 vs PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności: ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności: ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo w publikacji podano, że ocena MRI została przeprowadzona przez dwóch niezależnych badaczy, zaślepionych na dane identyfikacyjne pacjentów
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 181. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *Huang 2014*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Huang 2014</i>	
Oceniane porównanie	ADA 40 vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	—	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy wykorzystaniu systemu IVR lub WB, w stosunku 2:1 do grup: ADA 40:PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo w publikacji podano, że nadzorcy (ang. <i>Overseers</i>) oraz pracownicy ośrodków badawczych pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT - wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT - wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo w publikacji podano, że nadzorcy (ang. <i>Overseers</i>) oraz pracownicy ośrodków badawczych pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 182. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *Lambert 2007*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Lambert 2007</i>	
Oceniane porównanie	ADA 40 vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	-	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup: ADA 40:PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności: ITT - zdef. jako wyniki SPARCC + ≥ 1 ocena MRI
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności: ITT - zdef. jako wyniki SPARCC + ≥ 1 ocena MRI
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo w publikacji podano, że ocena MRI została przeprowadzona przez dwóch niezależnych, wykwalifikowanych, przeszkolonych radiologów, którzy pozostawali zaślepieni na dane pacjentów, leczenie i czas wykonania MRI
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego	Nie	Brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?		
	Ogółem	
	Niskie	

Tabela 183. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *RAPID-axSpA*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>RAPID-axSpA</i>	
Oceniane porównanie	CERT 200 vs CERT 400 vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	—	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy wykorzystaniu systemu IXRS z uwzgl. czynn. stratyfikacji: ośrodek badawczy, kryteria mNY oraz wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF, w stosunku 1:1:1 do grup: CERT 200:CERT400:PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono <i>jako double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo w publikacji podano, że w celu utrzymania zaślepienia otrzymywali CERT i PBO co 2 tyg.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo w publikacji podano, że w celu utrzymania zaślepienia otrzymywali CERT lub PBO co 2 tyg., przy czym ampułkostrzykawki z CERT 200, CERT 400 i PBO zostały przygotowane przez niezależnych pracowników ośrodka badawczego
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> Analiza skuteczności: ITT - ≥ 1 dawka badanego leku + ocena na początku

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		<p>badania (ang. <i>Baseline</i>) oraz po rozpoczęciu badania (ang. <i>Postbaseline</i>) ASAS20 + wszyscy pacjenci z ZZSK - 1 pacjent z grupy PBO</p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza bezpieczeństwa: ITT - ≥ 1 dawka badanego leku + ≤ 70 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> Analiza skuteczności: ITT - ≥ 1 dawka badanego leku + ocena na początku badania (ang. <i>Baseline</i>) oraz po rozpoczęciu badania (ang. <i>Postbaseline</i>) ASAS20 + wszyscy pacjenci z ZZSK - 1 pacjent z grupy PBO Analiza bezpieczeństwa: ITT - ≥ 1 dawka badanego leku + ≤ 70 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego	Nie	Brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?		
	Ogółem	
	Niskie	

Tabela 184. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu COAST-V.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
	Ogólne	
Nazwa badania		COAST-V
Oceniane porównanie		IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs ADA 40 vs PBO
Oceniany punkt końcowy		Analiza skuteczności i bezpieczeństwa
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		–
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania
	Proces randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy wykorzystaniu komputerowo generowanej losowo sekwencji systemu IWRS z uwzgl. czynn. stratyfikacji: kraj, stężenie CRP (≤ 5 mg/l vs > 5 mg/l), w stosunku 1:1:1:1 do grup: IXE 80 Q2W: IXE 80 Q4W: ADA 40: PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo badanie określono jako <i>double dummy</i> , IXE 80 jak i ADA 40 miało swoje identycznie wyglądające PBO, natomiast IXE 80 i ADA 40 różniły się w wyglądzie, przy czym pacjenci otrzymywali IXE 80 Q2W, IXE 80 Q4W, ADA 40 i PBO w sposób umożliwiający utrzymanie zaślepienia stosowanej interwencji (ta sama liczba podań)
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo w publikacji podano, że ocena MRI została przeprowadzona przez dwóch badaczy centralnych zaślepionych na stosowaną interwencję i czas wykonania MRI
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 185. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu COAST-W.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	COAST-W	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniane porównanie	SEC 150 z dawką nasycającą vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		–
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy wykorzystaniu komputerowo generowanej losowo sekwencji systemu IWRS dodatkowo potwierdzonego przez personel ośrodków badawczych przez numer na opakowaniu badanego leku z uwzgl. czynn. stratyfikacji: kraj, stężenie CRP (≤ 5 lub > 5 mg/litr) podczas skriningu oraz liczba stosowanych TNFi (1 lub 2) w stosunku 1:1:1 do grup: IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo w badaniu podano, że pacjenci otrzymywali taką samą liczbę wstrzyknieć z taką samą częstotliwością niezależnie od przydzielonej grupy
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo w badaniu podano, że pacjenci otrzymywali taką samą liczbę wstrzyknieć z taką samą częstotliwością niezależnie od przydzielonej grupy
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze, personel ośrodków badawczych i pracownicy sponsora pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odsłepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 186. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *MEASURE 2*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>MEASURE 2</i>	
Oceniane porównanie	SEC 150 vs SEC 75 vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	—	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy wykorzystaniu automatycznego, losowego przypisania numerów randomizacyjnych i unikalnej numeracji leków przygotowywanych dla każdego pacjenta, z uwzgl. czynn. stratyfikacji: wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF (brak leczenia inhibitorami TNF - vs nieadekwatna odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF) w stosunku 1:1:1 do grup: SEC 150: SEC 75:PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, SEC i PBO podawano w identycznych ampułkostrzykawkach dostarczonych przez sponsora
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, SEC i PBO podawano w identycznych ampułkostrzykawkach dostarczonych przez sponsora
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza skuteczności: wszyscy pacjenci zgodnie z przydzielonym leczeniem podczas randomizacji ▪ Analiza bezpieczeństwa: ITT - pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W analizie bezpieczeństwa w całym okresie raportowania (ang. <i>Entire safety reporting</i>) łącznie 8 pacjentów z grup SEC 150 i SEC 75 nie zostało poddane ocenie
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe oceniano za pomocą ścisłych kryteriów

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo analitycy danych pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję od czasu randomizacji do 52 tyg. badania (analiza <i>interim</i>)
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 187. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *MEASURE 4*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>MEASURE 4</i>	
Oceniane porównanie	SEC 150 z dawką nasycającą vs SEC 150 bez dawki nasycającej vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	—	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja z uwzgl. czynn. stratyfikacji, wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF (brak leczenia inhibitorami TNF vs nieadekwatna odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF) w stosunku 1:1:1 do grup: SEC 150:SEC 75:PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i> , dodatkowo w fazie <i>open-label</i> pacjenci

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		pozostawali zaślepieni na pierwotny przydział (ang. <i>Original group assignment</i>)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo w fazie <i>open-label</i> pacjenci pozostawali zaślepieni na pierwotny przydział (ang. <i>Original group assignment</i>)
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza skuteczności: wszyscy pacjenci zgodnie z przydzielonym leczeniem podczas randomizacji ▪ Analiza bezpieczeństwa: ITT - pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza skuteczności: wszyscy pacjenci zgodnie z przydzielonym leczeniem podczas randomizacji ▪ Analiza bezpieczeństwa: ITT - pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 188.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	MEASURE 5	
Oceniane porównanie	SEC 150 z dawką nasycającą vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	-	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy wykorzystaniu systemu IRT, z uwzgl. czynn. stratyfikacji: region (Chiny vs inne regiony), w stosunku 2:1 do grup:SEC 150:PBO
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie określono jako <i>double-blind</i> , dodatkowo w fazie <i>open label</i> pacjenci i badacze pozostawali zaślepieni na przydział podczas randomizacji (ang. <i>Treatment group assignment at randomization</i>)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Pacjenci pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, dodatkowo w fazie open-label pacjenci pozostawali zaślepieni na przydział podczas randomizacji (ang. <i>Treatment group assignment at randomization</i>)
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze i pracownicy ośrodków badawczych pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję, badanie opisano jako <i>double-blind</i> , dodatkowo w fazie badań <i>open label</i> badacze i pracownicy ośrodków badawczych pozostawali zaślepieni na przydział podczas randomizacji (ang. <i>Treatment group assignment at randomization</i>)
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza skuteczności: wszyscy pacjenci zgodnie z przydzielonym leczeniem podczas randomizacji ▪ Analiza bezpieczeństwa: ITT - pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	1 pacjent z grupy SEC 150 nie otrzymał leczenia
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe oceniano za pomocą ścisłych kryteriów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badacze pozostawali zaślepieni na stosowaną interwencję
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem		
Niskie		

14.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

14.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2022).

Tabela 189. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Xeljanz (tofacetynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 190. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 191. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.					
2.6a.			2.7a.		-
T/PT			ND		Niskie
N/PN/BI			N/PN		Pośrednie
N/PN/BI			T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena					
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej			-
Niskie		Niskie			Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie					Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części					Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 192. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI		Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 193. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 194. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 195. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

14.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 196. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

14.2.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 197. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

14.2.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 198. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
 - w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
 - wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy
 - brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
 - dobrani w inny sposób
 - brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
 - ustrukturyzowany wywiad*
 - spontaniczne raportowanie
 - brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - tak*
 - nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
 - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
 - łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
 - spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
 - nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - tak*
 - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
 - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - nie podano

Tabela 199. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

14.2.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 200. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	-	dobrą zgodność ($\geq 80\%^\ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%^\ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	RCTs Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	nie-RCT Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	-	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badacza w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

dispensing records) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecane leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

14.2.6 *The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)*

Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwreumatyczne opracowane przez *The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)* oceniające poprawę w zakresie aktywności choroby zostały opracowane w 2009 r. Podstawę stanowi ocena czterech podstawowych domen:

- wynik funkcjonalności ocenianej za pomocą narzędzia BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*);
- ocenie bólu kręgosłupa w skali numerycznej (NRS, z ang. *Numerical Rating Scale*) lub wizualnej skali analogowej (VAS, z ang. *Visual Analogue Scale*); ocenie poddaje się nocny ból kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia i ból kręgosłupa ogółem;
- wynik oceny ruchomości kręgosłupa; wykonuje się ocenę rozszerzania klatki piersiowej, zmodyfikowany test Schobera (pomiar i ocena ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa), pomiar odległości potylica-ściana, ruchomość miednicy, ocenę bocznego zgięcia kręgosłupa lub BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*);
- całościowej ocenie pacjenta (z ang. *Patient Global Assessment of Disease*), w skali NRS lub VAS w ciągu ostatniego tygodnia (*Landewé 2015*).

Na ich podstawie możliwe jest wyróżnienie następujących punktów końcowych: ASAS40, ASAS20, ASAS 5/6, częściowej remisji wg ASAS (Sieper 2009, Landewé 2015), które ocenia się z wykorzystaniem powyższych domen oraz poprzez dodanie kolejnych składowych oceny.

Tabela 201. Sposób oceny punktów końcowych wyznaczanych wg narzędzia opracowanego przez *The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)* (Sieper 2009, Landewé 2015, Deodhar 2021).

Punkt końcowy	Sposób oceny	Definicja
ASAS40		<ul style="list-style-type: none"> poprawa w zakresie aktywności choroby o $\geq 40\%$ oraz bezwzględna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 jednostki (zakres od 0 do 10) w o ≥ 3 z 4 domen i brak pogorszenia w pozostałych dziedzinach
ASAS20	<ul style="list-style-type: none"> ocena czterech domen: całościowej ocenie pacjenta, bólu kręgosłupa, wynik funkcjonalności (ocenianej za pomocą BASFI) i punktacja zapalenia (średnia ocena punktowa pytania 5 i 6 kwestionariusza BASDAI) 	<ul style="list-style-type: none"> poprawa o $\geq 20\%$ i bezwzględna poprawa względem wartości początkowej o ≥ 1 jednostkę (zakres od 0 do 10) w ≥ 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia o $\geq 20\%$ i o ≥ 1 jednostkę w pozostałych dziedzinach
częściowa remisja ASAS		<ul style="list-style-type: none"> osiągnięcie wyniku ≤ 2 (w skali od 0 do 10) w każdej z domen
ASAS 5/6	<ul style="list-style-type: none"> ocena sześciu domen: całościowej ocenie pacjenta, bólu kręgosłupa, wynik funkcjonalności, punktacja zapalenia, CRP i ruchomość kręgosłupa (oceniana przez boczne zgięcie kręgosłupa) 	<ul style="list-style-type: none"> poprawa o $\geq 20\%$ w ≥ 5 z 6 domen

14.2.7 Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), która składa się z 5 domen: całkowity ból pleców, całościowa ocena pacjenta (z ang. *Patient Global Assessment of Disease*), ból i obrzęk obwodowy, czas trwania sztywności porannej i hsCRP [mg/l]. Im niższą wartość w skali ASDAS osiąga pacjent tym mniejsza aktywność choroby i skuteczniejsze jest zastosowane leczenie. Zgodnie z konsensusem ASAS zdefiniowano cztery stany aktywności choroby:

- choroba nieaktywna – ASDAS $< 1,3$;
- niska aktywność choroby – ASDAS w zakresie $\geq 1,3$ i $< 2,1$;
- wysoka aktywność choroby – ASDAS w zakresie $\geq 2,1$ i $\leq 3,5$;
- bardzo wysoka aktywność choroby – ASDAS $> 3,5$ (Landewé 2015).

Zmiana wartości w skali ASDAS względem wartości początkowych pozwala na wyznaczenie:

- odsetka chorych osiągających klinicznie istotną poprawę – zmianę wyniku ASDAS $\geq 1,1$ względem wartości początkowej;

- odsetka chorych osiągający znaczną poprawę – zmianę wyniku ASDAS $\geq 2,0$ względem wartości początkowej (Deodhar 2021).

Na podstawie uzyskiwanych wyników można wyznaczyć wartość ASDAS_{CRP}, którą należy obliczyć w następujący sposób: $0,121 \times \text{całkowity ból pleców} + 0,058 \times \text{czas trwania sztywności porannej} + 0,110 \times \text{całościowa ocena pacjenta} + 0,073 \times \text{ból i obrzęk obwodowy} \times 0,579 \times \text{Ln}(\text{CRP mg/l} + 1)$. Wszystkie zmienne w powyższym wzorze poza stężeniem CRP wyrażone są w skali VAS 1-10 cm lub w 10-punktowej skali numerycznej (Landewé 2015).

14.2.8 Bath AS Disease Activity Index (BASDAI)

Narzędzie *Bath AS Disease Activity Index* (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). Ostateczny wynik BASDAI jest obliczany przez zsumowanie pierwszych czterech pytań i średniej z dwóch ostatnich pytań i podzielenie uzyskanego wyniku przez pięć. Wynik ten mieści się w zakresie od 0 (brak aktywności choroby) do 10 (bardzo aktywna choroba) (Landewé 2015).

W badaniach klinicznych oceniana jest zmiana względem wartości początkowej w wyniku kwestionariusza BASDAI – zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę. Ocena BASDAI50 odzwierciedla poprawę wyniku o 50%, w stosunku do początkowej oceny w danym momencie leczenia (AWA Taltz 2021).

Najmniejsza klinicznie istotna zmiana obejmuje zmianę wartości BASDAI zdefiniowanej jako 2 jednostki (w skali od 0 do 10) BASDAI (AWA Taltz 2021).

14.2.9 Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)

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

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

14.2.10 Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)

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

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

14.2.11 Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)

Wskaźnik MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych w spondyloartropatii. Wskaźnik MASES oceniany jest w 13-punktowej skali. Wyższy wynik oznacza gorszy stan zdrowia (*Heuft-Dorenbosch 2003*). Trzydzieści miejsc (prawe i lewe) zostanie ocenionych pod kątem tkliwości: chrzęstno-żebrowe 1 (prawe i lewe), chrzęstno-żebrowe 7 (prawe i lewe), kręgosłup biodrowy przedni górny (prawy i lewy), grzbiet biodrowy (prawy i lewy), kręgosłup biodrowy tylny (prawa i lewa), wyrostek kolczysty w okolicy L5 i proksymalne przyczepienie ścięgna Achillesa (prawe i lewe). Punktacja w każdym miejscu będzie wynosić 0 za brak czułości lub 1 za czułość (*Deodhar 2021*).

14.2.12 Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC)

Skala *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* (SPARCC) służy do oceny objawów zapalenia na podstawie wyniku rezonansu magnetycznego: ocena stawów krzyżowo-biodrowych (SI) i kręgosłupa (sześć najciężej dotkniętych jednostek kręgosłupa). Ocenia się obecność zapalenia w 16 różnych miejscach. Maksymalny wynik kwestionariusza to 16 punktów (*Zahiroglu 2014*).

Wyższy wynik odzwierciedla bardziej zaawansowaną chorobę.

Minimalna istotna zmiana (MIC, z ang. *Minimally Important Changes*) dla oceny stawów krzyżowo-biodrowych: ≥ 2 , a dla oceny kręgosłupa: ≥ 5 (*Maksymowych 2018*).

Remisja MRI wg SPARCC: wynik oceny stawów krzyżowo-biodrowych < 2 i oceny kręgosłupa < 5 (*Maksymowych 2018*).

14.2.13 Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F)

Funkcjonalna Ocena Terapii Chorób Chronicznych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) jest narzędziem służącym do mierzenia jakości życia związanej ze zmęczeniem. FACIT-F zawiera miarę subiektywnego wpływu zmęczenia na codzienne życie pacjenta. Skala FACIT-F składa się ona z 13 pytań i służy do oceny fizycznych i funkcjonalnych konsekwencji występowania zmęczenia. Na każde z pytań chory udziela odpowiedzi w ramach 4-punktowej skali, gdzie 0 oznacza „brak” a 4 oznacza „bardzo dużo”. Całkowity wynik w skali FACIT-F zawiera się w zakresie od 0 do 52 punktów (*Chandran 2007*).

Wyższy wynik oznacza wyższy stopień zmęczenia.

Tabela 202. Kwestionariusz oceny jakości życia FACIT-F (wersja polska).

Zmęczenie		WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHĘ	SPORO	BARDZO
W każdej linii proszę zaznaczyć odpowiednią odpowiedź, która najlepiej odzwierciedla Pana/Pani stan w ciągu ostatnich 7 dni.						
1.	Czuję się przemęczony	0	1	2	3	4
2.	Cały czas czuję się osłabiony	0	1	2	3	4
3.	Czuję się wyprany, bez żadnych sił	0	1	2	3	4
4.	Łatwo się męczę	0	1	2	3	4
5.	Ciężko mi cokolwiek zacząć, taki jestem zmęczony	0	1	2	3	4
6.	Ciężko mi cokolwiek skończyć, taki jestem zmęczony	0	1	2	3	4
7.	Jestem pełen energii	0	1	2	3	4
8.	Z łatwością wykonuję moje codzienne czynności	0	1	2	3	4
9.	W ciągu dnia potrzebuję zdrzemnąć się	0	1	2	3	4
10.	Jestem zbyt zmęczony by jeść	0	1	2	3	4
11.	Potrzebuję pomocy w moich codziennych czynnościach	0	1	2	3	4
12.	Czuję się sfrustrowany tym, że jestem zbyt osłabiony by robić rzeczy, na które mam ochotę	0	1	2	3	4
13.	Moje życie towarzyskie jest ubogie, bo jestem ciągle przemęczony	0	1	2	3	4

14.2.14 Short Form – 36 Health Survey Questionnaire (SF-36)

Kwestionariusz SF-36 (*Short Form – 36 Health Survey Questionnaire*) jest standaryzowaną ankietą służącą do mierzenia HRQoL. Ankieta SF-36 składa się z 36 pytań. Pytania te służą do oceny 8 skal, takich jak: funkcjonowanie fizyczne (z ang. *physical functioning*, PF), rola ograniczeń fizycznych (z ang. *role functioning*, RF), ból fizyczny/ból ciała (z ang. *bodily pain*, BP), ogólne zdrowie (z ang. *general health*,

GH), witalność (z ang. *vitality*, VT), funkcjonowanie społeczne (z ang. *social functioning*, SF), rola ograniczeń emocjonalnych (z ang. *emotional role functioning*, RE) i zdrowie psychiczne (z ang. *mental health*, MH). Pierwsze 4 wymienione elementy (PF, PRF, BP i GH) składają się na sumaryczną komponentę fizyczną (z ang. *physical component summary*, PCS), a 4 pozostałe (VT, SF, RE i MH) wchodzi w skład sumarycznej komponenty psychicznej (z ang. *mental component summary*, MCS) (Ware 2001).

Kwestionariusz został opracowany również w wersji polskiej (Tylka 2009).

Wyższa punktacja końcowa oznacza lepszy stan zdrowia.

14.2.15 Kwestionariusz EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS; ocena stanu zdrowia). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu (Walters 2005).

Minimalna istotna różnica (z ang. *minimal important difference*, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt (Walters 2005).

Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich (Golicki 2010).

Dodatkowo, wyniki z pięciu domen można wykorzystać do obliczenia pojedynczej wartości wskaźnika, znanej również jako wskaźnik użyteczności. Ważność i wiarygodność EuroQol 3 Levels EQ-5D-3L została potwierdzona w wielu stanach chorobowych, w tym w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Ponadto „Twój własny stan zdrowia dzisiaj” (EQ-VAS) rejestruje samoocenę stanu zdrowia pacjenta, rejestrowany będzie wynik w zakresie od 0 do 100 mm, przy czym wyższe wyniki oznaczają lepszy stan zdrowia w dniu dzisiejszym (Deodhar 2021).

14.2.16 Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)

Kwestionariusz ASQoL (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) służy do oceny jakości życia pacjentów z ZZSK. Składa się on z 18 pytań zamkniętych, za które przyznaje się oceny: można odpowiedzieć „tak” – 1 punkt lub „nie” – 0 punktów. Wynik uzyskiwany przez chorego zawiera się w skali od 0 do 18.

Wyższy wynik kwestionariusz ASQoL wskazuje na gorszą jakość życia.

14.2.17 *Work Productivity & Activity Impairment Questionnaire: Spondyloarthritis (WPAI)*

Kwestionariusz Pogorszenia Wydajności Pracy i Aktywności (WPAI): 6-elementowy kwestionariusz specyficzny dla ZZSK, który daje cztery rodzaje wyników: absenteizm (nieobecność – czas nieobecności w szkole/pracy), prezenteizm (obniżona produktywność w pracy/szkole), utrata wydajności/produktywności pracy i upośledzenie/pogorszenie aktywności.

Wyniki WPAI są wyrażone jako procenty utraty wartości, przy czym wyższe liczby wskazują na większe upośledzenie i mniejszą produktywność. Ten kwestionariusz powinien zostać wypełniony przez pacjenta przed wykonaniem jakichkolwiek zabiegów podczas wizyty, jeśli to możliwe (*van der Heijde 2017*).

14.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 203. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Ungprasert 2017</i>	<i>Deodhar 2020</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	
NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE, CENTRAL, EMBASE (do stycznia 2017). Dodatkowo przeszukano clinicaltrials.gov Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie zastosowano restrykcji językowych. Podano szczegółowe kwerendy wyszukiwania.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE, w tym Epub Ahead of Print, InProcess i Other Non-Indexed Citations, EMBASE, CENTRAL Database of the Cochrane Library (od 1 kwietnia 2016 r. do 5 listopada 2018). Dodatkowo przeszukano clinicaltrials.gov (w dniu 26 listopada 2018) Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	
SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez bibliotekarza medycznego i 2 badaczy; kwestie sporne rozstrzygano w ramach dyskusji.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 analityków. Kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych została przeprowadzona przez jednego recenzenta i potwierdzona przez drugiego.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	
SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:	
dla badań RCT	
zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,	
dla badań bez randomizacji	
czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]	

<i>Ungprasert 2017</i>	<i>Deodhar 2020</i>
SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	
SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	
SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	
SPEŁNIONO W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic między badaniami.	SPEŁNIONO W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic między badaniami, z wyjątkiem porównań parami terapii o niskich wartościach SUCRA
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów włącznie z finansowaniem jakie otrzymali za wykonanie przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów włącznie z finansowaniem jakie otrzymali za wykonanie przeglądu.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

14.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa TOF

Badania RCT dla TOF

Deodhar 2021	Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, Wang L, Wu J, Menon S, Wang C, Dina O, Fallon L, Kanik KS, van der Heijde . Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2021; 80(8):1004-1013
Maksymowych 2018	Maksymowych WP, van der Heijde D, Baraliakos X, Deodhar A, Sherlock SP, Li D, Fleishaker D, Hendriks T, Kanik K. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2018; 57(8):1390-1399
Ogdie 2020	Ogdie A, de Vlam K, McInnes IB, Mease PJ, Baer P, Lukic T, Gruben D, Kwok K, Wang C, Hsu MA, Maniccia . Efficacy of tofacitinib in reducing pain in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. <i>RMD Open</i> 2020; 6(1)
van der Heijde 2017	van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendriks T, Li D, Menon S, Kanik K. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2017; 76(8):1340-1347

14.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Wszystkie publikacje analizowane w pełnym tekście zostały włączone do raportu.

14.6 Badania wykluczone w aktualizacji przeglądu w ramach metaanalizy sieciowej (NMA), na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia

Deodhar A, van der Heijde D, Sieper J, Van den Bosch F, Maksymowych WP, Kim TH, Kishimoto M, Ostor A, Combe B, Sui Y, Chu AD, Song I. Safety and Efficacy of Upadacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy: One-Year Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. <i>Arthritis Rheumatol</i> 2022; 74(1):70-80	Nieodpowiedni rodzaj badania - wyniki fazy OLE dla badania SELECT-AXIS 1, prowadzonej po zakończeniu 14 tygodniowej fazy z kontrolą placebo; nie przedstawiono dodatkowych wyników fazy podstawowej, które nie zostałyby ujęte w głównej publikacji dla tego badania
Deodhar AA, Mease PJ, Rahman P, Navarro-Compán V, Strand V, Hunter T, Bolce R, Leon L, Lauzon S, Marzo-Ortega . Ixekizumab improves spinal pain, function, fatigue, stiffness, and sleep in radiographic axial Spondyloarthritis: COAST-V/W 52-week results. <i>BMC Rheumatol</i> 2021; 5(1):35	Nieodpowiedni rodzaj badania - wyniki dodatkowej fazy badań COAST-V oraz COAST-W, prowadzonej po zakończeniu 16 tygodniowej fazy z kontrolą placebo; nie przedstawiono dodatkowych wyników fazy podstawowej, które nie zostałyby ujęte w głównej publikacjach dla tych badań
Dougados M, Kiltz U, Kivitz A, Pavelka K, Rohrer S, McCredlin S, Quebe-Fehling E, Porter B, Talloczy . Nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of secukinumab in patients with radiographic axial spondyloarthritis: 4-year results from the MEASURE 2, 3 and 4 phase III trials. <i>Rheumatol Int</i> 2022; 42(2):205-213	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza na łączonych danych z badań MEASURE 2, 3 i 4 oceniająca wpływ sekukinumabu na zmniejszenie dawki NLPZ w długoterminowej obserwacji (4 lata); dane przedstawione łącznie ze wszystkich badań do poszczególnych dawek SEC, z okresu bez kontroli placebo

<p>Kiltz U, Wei JC-C, van der Heijde D, van den Bosch F, Walsh JA, Boonen A, Gensler LS, Hunter T, Carlier H, Dong Y, Li X, Bolce R, Strand V, Braun . Ixekizumab improves functioning and health in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: Week 52 results from 2 pivotal studies. <i>J Rheumatol</i> 2021; 48(2):188-197</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono dodatkową analizę punktów końcowych raportowanych przez pacjentów w badaniach COAST-V oraz COAST-W, zarówno po 16 tygodniach (okres kontrolowany placebo), jak i po 52 tygodniach; wyniki po 16 tygodniach leczenia były już raportowane w głównych publikacjach i zostały wykorzystane w NMA - w przypadku oceny SF-36, wyniki prezentowane w tej publikacji dla 16 tygodnia nieznacznie różniły się od tych raportowanych w głównej publikacji, ale z uwagi na fakt, że były prezentowane jedynie na wykresie, bez miary rozrzutu, w obliczeniach wykorzystano dane z głównej publikacji</p>
<p>Kvien TK, Conaghan PG, Gossec L, Strand V, Østergaard M, Poddubnyy D, Williams N, Porter B, Shete A, Gilloteau I, Deodhar . Secukinumab and Sustained Reduction in Fatigue in Patients With Ankylosing Spondylitis: Long-Term Results of Two Phase III Randomized Controlled Trials. <i>Arthritis Care Res</i> 2022; 74(5):759-767</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowe analizy post-hoc do badań MEASURE 1 (nie uwzględniane w niniejszej analizie) oraz MEASURE 2, oceniające zmniejszenie intensywności objawu zmęczenia (zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F) u pacjentów leczonych sekukinumabem w dłuższym okresie obserwacji - ocena objawów zmęczenia nie była uwzględniana w ocenie porównania pośredniego</p>
<p>Maksymowych WP, Bolce R, Gallo G, Seem E, Geneus VJ, Sandoval DM, Østergaard M, Tada K, Baraliakos X, Deodhar A, Gensler L. Ixekizumab in radiographic axial spondyloarthritis with and without elevated C-reactive protein or positive magnetic resonance imaging. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2022</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowe analizy post-hoc do badań COAST-V oraz COAST-W, w których oceniano podgrupy pacjentów wyróżnione względem wyjściowego stężenia CRP oraz wyjściowej oceny stanu zapalnego w obrazie MRI - podgrupy takie nie były przedmiotem analizy porównania pośredniego prowadzonego w niniejszej analizie</p>
<p>Marzo-Ortega H, Mease PJ, Rahman P, Navarro-Compán V, Strand V, Dougados M, Combe B, Wei JC-C, Baraliakos X, Hunter T, Sandoval D, Li X, Zhu B, Bessette L, Deodhar . Impact of Ixekizumab on Work Productivity in Patients with Ankylosing Spondylitis: Results from the COAST-V and COAST-W Trials at 52 Weeks. <i>Rheumatol Ther</i> 2020; 7(4):759-774</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena wpływu IXE na produktywność w pracy; dodatkowa analiza do badań COAST-V i COAST-W</p>
<p>Poddubnyy D, Pournara E, Zielińska A, Baranauskaitė A, Jiménez AM, Sadhu S, Schulz B, Rissler M, Perella C, Marzo-Ortega . Rapid improvement in spinal pain in patients with axial spondyloarthritis treated with secukinumab: primary results from a randomized controlled phase-IIIb trial. <i>Ther Adv Musculoskelet Dis</i> 2021; 13:1759720X211051471</p>	<p>Nieodpowiedni rodzaj badania - w badaniu zastosowano zbyt krótki okres obserwacji sekukinumabu: faza z podwójnym zaślepieniem trwała jedynie 8 tygodni, co nie wystarcza do oceny odpowiedzi na terapię</p>
<p>van der Horst-Bruinsma I, van Bentum R, Verbraak FD, Rath T, Rosenbaum JT, Misterska-Skora M, Hoepken B, Irvin-Sellers O, VanLunen B, Bauer L, et al. The impact of certolizumab pegol treatment on the incidence of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis: 48-week interim results from C-VIEW. <i>RMD open</i> 2020; 6(1)</p>	<p>Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej; jednoramienne badanie IV fazy C-VIEW [NCT03020992] oceniające certolizumab pegol 200 mg q2w u chorych na ZZSK</p>
<p>Wei JC-C, Tsou H-K, Leong P-Y, Chen C-Y, Huang J-. 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</i> 2020; 7</p>	<p>Nieodpowiedni rodzaj badania - w badaniu zastosowano zbyt krótki okres obserwacji: badanie RCT typu cross-over, gdzie każdy okres leczenia (adalimumabem oraz etanerceptem) trwał 8 tygodni (niewystarczające do wiarygodnej oceny skutecznego leczenia)</p>

14.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Ungprasert 2017

Ungprasert P, Erwin PJ, Koster M. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2017; 36(7):1569-1577

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Deodhar 2020

Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, Spin P, Kafka S, Nair S, Gensler L. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2020; 39(8):2307-2315

14.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Huang F, Luo Z. Adverse drug events associated with 5mg versus 10mg Tofacitinib (Janus kinase inhibitor) twice daily for the treatment of autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol* 2019; 38(2):523-534

Maksymowych W, Keeling S. JAK inhibitors, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis: a critical review of clinical trials. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 17(7):701-715

Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P, Doerner T, Dougados M, Fleischmann R, Geissler K, McInnes IB, Takeuchi T, Trauner M, Winthrop K, de Wit M, Boehncke WH, Falzon L, van der Heijde . Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research. *RMD Open* 2020; 6(3)

Lee YH, Song G. Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol* 2022; 81(1):71-76

Mohanakrishnan R, Beier S, Deodhar . Tofacitinib for the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. *Expert Rev Clin Immunol* 2022; 18(3):273-280

Nurmohamed M, Choy E, Lula S, Kola B, DeMasi R, Accossato . The Impact of Biologics and Tofacitinib on Cardiovascular Risk Factors and Outcomes in Patients with Rheumatic Disease: A Systematic Literature Review. *Drug Saf* 2018; 41(5):473-488

Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet . Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020; 158(6):1554-1,573E+27

Wu Y, Feng X, Li J, Wang X, Yang C, Zhao . Model-Based Meta-Analysis in Ankylosing Spondylitis: A Quantitative Comparison of Biologics and Small Targeted Molecules. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105(5):1244-1255

Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun X, Zhang . Effect of tofacitinib on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2019; 11

Yates M, Mootoo A, Adas M, Bechman K, Ramples S, Patel V, Qureshi S, Cope AP, Norton S, Galloway J. Venous

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena AEs związanych z terapią TOF 5 vs TOF 10 mg; przegląd systematyczny i metaanaliza danych z badań RCT w populacji chorych na choroby reumatoidalne (RZS, ŁZS, ZZSK, łuszczyca); włączono tylko badanie van der Heijde 2017 dla populacji ZZSK; wykonany przegląd systematyczny nie wnosi żadnych dodatkowych informacji i wniosków do analizowanego w raporcie pytania klinicznego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena leczenia inhibitorami JAK pacjentów z ŁZS i ZZSK; przegląd systematyczny; włączono badania van der Heijde 2017 i Deodhar 2021 dla TOF w populacji ZZSK; wykonany przegląd systematyczny nie wnosi żadnych dodatkowych informacji i wniosków do analizowanego w raporcie pytania klinicznego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena leczenia inhibitorami JAK chorób zapalnych o podłożu immunologicznym; przegląd systematyczny; włączono tylko badanie van der Heijde 2017 dla TOF w populacji ZZSK; wykonany przegląd systematyczny nie wnosi żadnych dodatkowych informacji i wniosków do analizowanego w raporcie pytania klinicznego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena leczenia inhibitorami JAK aktywnej postaci ZZSK; przegląd systematyczny i metaanaliza danych z badań RCT; włączono tylko badanie van der Heijde 2017 dla TOF w populacji ZZSK; wykonany przegląd systematyczny nie wnosi żadnych dodatkowych informacji i wniosków do analizowanego w raporcie pytania klinicznego – przeprowadzono porównanie jedynie z placebo i nie ma wyników dla porównania z aktywnymi komparatorami uwzględnianymi w niniejszej analizie.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena leczenia inhibitorami JAK aktywnej postaci ZZSKu dorosłych pacjentów; przegląd systematyczny badań RCT; włączono badania van der Heijde 2017 i Deodhar 2021 dla TOF w populacji ZZSK, których wyniki zaprezentowano w sposób opisowy; wykonany przegląd systematyczny nie wnosi żadnych dodatkowych informacji i wniosków do analizowanego w raporcie pytania klinicznego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający wpływ leków biologicznych i tofacytynibu na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV) u pacjentów z chorobami reumatycznymi; nie włączono żadnego badania oceniającego tofacytynib w populacji ZZSK

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena bezpieczeństwa inhibitorów JAK u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit i innymi chorobami o podłożu immunologicznym; przegląd systematyczny i metaanaliza; włączono tylko badanie van der Heijde 2017 dla TOF w populacji ZZSK; wykonany przegląd systematyczny nie wnosi żadnych dodatkowych informacji i wniosków do analizowanego w raporcie pytania klinicznego

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena skuteczności leków biologicznych i leków celowanych w ZZSK; metaanaliza skorygowana o parametry związane z ekspozycją na lek (stężenie leku i czas leczenia); przegląd systematyczny i metaanaliza; włączono tylko badanie van der Heijde 2017 dla TOF w populacji ZZSK; wykonany przegląd systematyczny nie wnosi żadnych dodatkowych informacji i wniosków do analizowanego w raporcie pytania klinicznego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena wpływu tofacytynibu na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność pacjentów z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym; przegląd systematyczny i metaanaliza danych z badań RCT; włączono tylko badanie van der Heijde 2017 dla TOF w populacji ZZSK; wykonany przegląd systematyczny nie wnosi żadnych dodatkowych informacji i wniosków do analizowanego w raporcie pytania klinicznego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie leczenia inhibitorami JAK u pacjentów z

Thromboembolism Risk With JAK Inhibitors: A Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(5):779-788

chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym; przegląd systematyczny i metaanaliza danych z badań RCT; włączono tylko badanie van der Heijde 2017 dla TOF w populacji ZZSK; wykonany przegląd systematyczny nie wnosi żadnych dodatkowych informacji i wniosków do analizowanego w raporcie pytania klinicznego

14.9 Publikacje włączone do NMA

- Baeten 2015** Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(26):2534-2548
- Bao 2014** Bao C, Huang F, Khan MA, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology*. 2014;53(9):1654-1663
- Barkham 2010** Barkham N, Coates LC, Keen H, et al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(11):1926-1928
- Braun 2002** Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9313):1187-1193
- Braun 2011** Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1543-1551
- Calin 2004** Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1594-1600
- Davis 2003** Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3230-3236
- Deodhar 2019** Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis and Rheumatology*. 2019;71(4):599-611
- Deodhar 2021** Deodhar A, Sliwiska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, Wang L, Wu J, Menon S, Wang C, Dina O, Fallon L, Kanik KS, van der Heijde . Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(8):1004-1013
- Giardina 2010** Giardina AR, Ferrante A, Ciccia F, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010;30(11):1437-1440
- Gorman 2002** Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 2002;346(18):1349-1356
- Hu 2002** Hu Z, Xu M, Li Q, et al. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2012;15(4):358-365
- Huang 2014** Huang F, Gu J, Zhu P, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):587-594
- Huang 2020** Huang F, Sun F, Wan W-G, et al. 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. *Chinese medical journal*. 2020;133(21):2521-2531
- Inman 2008** Inman RD, Davis Jr JC, Heijde DVD, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III

- trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;58(11):3402-3412
- Kivitz 2018** Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, et al. Efficacy and safety of secukinumab 150 mg with and without loading regimen in ankylosing spondylitis: 104-week results from MEASURE 4 study. *Rheumatology and therapy*. 2018;5(2):447-462
- Lambert 2007** Lambert RG, Salonen D, Rahman P, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2007;56(12):4005-4014
- Landewé 2014** Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):39-47
- Sieper 2017** Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):571-592
- van der Heijde 2005** van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):582-591
- van der Heijde 2006** van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2136-2146
- van der Heijde 2006a** van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(12):1572-1577
- Van der Heijde 2017** van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendriks T, Li D, Menon S, Kanik K. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(8):1340-1347
- van der Heijde 2018** van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. 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. *Lancet*. 2018;392(10163):2441-2451
- Van der Heijde 2019** van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. 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;394(10214):2108-2117

14.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 21 czerwca 2022 roku.

Tabela 204. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	tofacitinib[nm] OR tofacitinib[all]	2325
2	"spondylitis, ankylosing"[mh] OR "ankylosing spondylitis"[all]	20906
3	("axial spondyloarthritis"[mh] OR "axial spondyloarthritis"[all]) AND radiographic[tw]	1279
4	#2 OR #3	21055
5	#1 AND #4	47

Tabela 205. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('tofacitinib'/exp OR 'tofacitinib') AND [embase]/lim	7401
2	('ankylosing spondylitis'/de OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab) AND [embase]/lim	30701
3	('axial spondyloarthritis'/de OR 'axial spondyloarthritis':ti,ab) AND radiographic AND [embase]/lim	1571
4	#2 OR #3	31240
5	#1 AND #4	301

Tabela 206. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	tofacitinib	964
2	[mh "spondylitis, ankylosing"] OR "ankylosing spondylitis"	2432
3	([mh "axial spondyloarthritis"] OR "axial spondyloarthritis") AND radiographic	400
4	#2 OR #3	2505
5	#1 AND #4	45

14.11 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend – aktualizacja przeglądu w ramach metaanalizy sieciowej (NMA)

Wyszukiwanie przeprowadzono do 21 czerwca 2022 roku.

Tabela 207. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w aktualizacji metaanalizy sieciowej: MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	etanercept[mh] OR etanercept[all]	9392
2	adalimumab[mh] OR adalimumab[all]	10129
3	infliximab[mh] OR infliximab[all]	16753
4	golimumab[nm] OR golimumab[all]	1511
5	"certolizumab pegol"[mh] OR certolizumab[all]	1499
6	secukinumab[nm] OR secukinumab[all]	1685
7	ixekizumab[nm] OR ixekizumab[all]	848
8	upadacitinib[nm] OR upadacitinib[all]	346
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	29321
10	"spondylitis, ankylosing"[mh] OR "ankylosing spondylitis"[all]	20906
11	("axial spondyloarthritis"[mh] OR "axial spondyloarthritis"[all]) AND radiographic[tw]	1279
12	#10 OR #11	21055
13	#9 AND #12	2235
14	randomized controlled trial[pt]	571987
15	random allocation[mh]	106853
16	random*[tiab]	1328871
17	controlled[tiab]	900144
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	2003792
19	#13 AND #18	543
20	#19 AND 2021/04/01:3000[edat]	41

Tabela 208. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'etanercept'/exp AND [embase]/lim	34968
2	'adalimumab'/exp AND [embase]/lim	39763
3	'infliximab'/exp AND [embase]/lim	56388
4	'golimumab'/exp AND [embase]/lim	8671
5	('certolizumab pegol'/exp OR certolizumab) AND [embase]/lim	8774
6	'secukinumab'/exp AND [embase]/lim	5681

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
7	'ixekizumab'/exp AND [embase]/lim	2801
8	'upadacitinib'/exp AND [embase]/lim	1210
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	88976
10	('ankylosing spondylitis'/de OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab) AND [embase]/lim	30701
11	('axial spondyloarthritis'/de OR 'axial spondyloarthritis':ti,ab) AND radiographic AND [embase]/lim	1571
12	#10 OR #11	31240
13	#9 AND #12	7582
14	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	579986
15	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1500955
16	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	947712
17	randomization:de AND [embase]/lim	64943
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	2064759
19	#13 AND #18	1489
20	#19 AND [01-04-2021]/sd NOT [21-06-2022]/sd	168

Tabela 209. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[mh "etanercept"] OR etanercept in Trials	2303
2	[mh "adalimumab"] OR adalimumab in Trials	3526
3	[mh "infliximab"] OR infliximab in Trials	2467
4	golimumab in Trials	742
5	[mh "certolizumab pegol"] OR certolizumab in Trials	717
6	secukinumab in Trials	990
7	ixekizumab in Trials	572
8	upadacitinib in Trials	473
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 in Trials	9631
10	[mh "spondylitis, ankylosing"] OR "ankylosing spondylitis":ti,ab in Trials	2073
11	([mh "axial spondyloarthritis"] OR "axial spondyloarthritis":ti,ab) AND radiographic in Trials	388
12	#10 OR #11 in Trials	2208
13	#9 AND #12 in Trials	1084
14	#9 AND #12 with Cochrane Library publication date from Apr 2021 to present, in Trials	120

14.12 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 210. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Deodhar 2021*.

Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną		
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Podwójne – tygodnie: 0-16 ▪ Brak zaślepienia – tygodnie 16-48 		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)^	Klasyfikacja AOT-MIT	IIA
Liczba ośrodków	75 w 14 krajach (w tym w Polsce)	Sponsor	Pfizer Inc.
Okres obserwacji	Założono, że udział pacjentów w badaniu będzie wynosił około 56 tyg., w tym 30 dni skriningu, 16 tyg. podwójnie zaślepionej fazy badania, 32 tyg. otwartej fazy badania i 28 dni okresu obserwacji Skuteczność kliniczna została oceniona do 16 tyg., odcięcie danych 19 grudzień 2019 (stan bazy danych na 29 stycznia 2020), natomiast pozostałe wyniki – ocena końcowa do 48 tyg.		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano (przy założeniu 40% odsetka odpowiedzi ASAS20 w grupie PBO), że do wykrycia różnicy w odsetku odpowiedzi ASAS20 wynoszącym $\geq 20\%$ w 16 tyg. pomiędzy TOF 5 a PBO z mocą statystyczną na poziomie ok. 89% i dwustronnym poziomem istotności $\alpha = 0,05$ wielkość próby powinna wynosić 120 pacjentów na jedno ramię badania		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pełna ocena oraz ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku. Ocena skuteczności klinicznej została przeprowadzona w populacji leczonych pacjentów będących w trakcie podawania leków ▪ Ocena prowadzona hierarchicznie, przyjęto poziom istotności dla TOF 5 vs PBO: test dwustronny $\alpha = 5\%$ lub odpowiednio test jednostronny $\alpha = 2,5\%$ ▪ Dychotomiczne punkty końcowe ocenione metodą Cochрана-Mantela-Haenszela, z uwzgl. czynn. stratyfikacji względem leczenia bLMPCh w wywiadzie: brak leczenia bLMPCh vs leczenie TNFi-IR lub wcześniejsze leczenie bLMPCh bez niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lub bez objawów nietolerancji. Zastosowano imputację dla brakujących danych ▪ Dla oceny ciągłych punktów końcowych analizy skuteczności zastosowano model mieszany z powtarzalnymi pomiarami (ang. <i>Mixed model for repeated measures</i>), efekty stałe: grupa i wizyta, interakcja: grupa vs wizyta, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Nie stosowano imputacji brakujących danych ▪ Dla oceny ciągłych punktów końcowych analizy skuteczności z pojedynczym pomiarem po okresie wyjściowym zastosowano model kowariancji, efekty stałe: grupa, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji z bazy danych i wartości wyjściowych. Nie stosowano imputacji brakujących danych ▪ Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w sposób opisowy 		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź ASAS20 – ocena w 16 tyg. zdefiniowana jako: poprawa w stosunku do wartości wyjściowej $\geq 20\%$ i wzrost o ≥ 1 jednostkę w ≥ 3 domenach oraz brak pogorszenia o $\geq 20\%$ i ≥ 1 jednostkę w pozostałej domenie <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź ASAS40 – ocena w 16 tyg. zdefiniowana jako: poprawa w stosunku do wartości wyjściowej $\geq 40\%$ i wzrost o ≥ 2 jednostki w ≥ 3 domenach oraz brak pogorszenia w pozostałej domenie ▪ Odpowiedź ASAS20/ASAS40 – ocena w 48 tyg. ▪ Odpowiedź ASAS20/ASAS40 – ocena w 16 tyg. stratyfikacja względem leczenia bLMPCh w wywiadzie i zmiany w porównaniu do wartości wyjściowej w wynikach w skali <i>Ankylosing Spondylitis Quality of</i> 		

Deodhar 2021 (NCT03502616, publikacje Deodhar 2021, Navarro-Compán 2022)

Life (ASQoL) oraz w wynikach w skali *Short Form-36 Health Survey Version 2 Physical Component Summary* (SF-36v2 PCS)

- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach w skali ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) przy wykorzystaniu białka CRP oznaczonego metodą ultraczułą – ocena w tyg. 16 i potem do 48 tyg.
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach stężenia białka hsCRP – ocena w 16 tyg. i potem do 48 tyg.
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach w skali BASMI (metoda liniowa) – ocena w 16 tyg. i potem do 48 tyg.
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach w skali *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) – ocena w 16 tyg. i potem do 48 tyg.
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach domen ASAS – ocena w 16 tyg. i potem do 48 tyg.
- Częściowa remisja ASAS (wynik ≤ 2 dla każdej z 4 domen ASAS) – ocena w 16 tyg. i potem do 48 tyg.
- Odpowiedź ASAS 5/6 zdefiniowana jako: $\geq 20\%$ poprawa w ≥ 5 z 6 domen – 4 domeny ASAS i hsCRP oraz ruchomość kręgosłupa (zgięcie boczne kręgosłupa na podstawie skali BASMI (ang. *Lateral spinal flexion from the BASMI*)) – ocena w 16 tyg. i potem do 48 tyg.
- Klinicznie istotna poprawa w skali ASDAS zdefiniowana jako: zmniejszenie wyniku o $\geq 1,1$ w stosunku do wartości wyjściowej, u pacjentów z wartością wyjściową $\geq 1,736$ – ocena w 16 tyg. i potem do 48 tyg.
- Duża (ang. *Major*) poprawa w skali ASDAS zdefiniowana jako: zmniejszenie wyniku o ≥ 2 w porównaniu do wartości wyjściowej u pacjentów z wartością wyjściową $\geq 2,636$ – ocena w 16 tyg. i potem do 48 tyg.
- Niska aktywność choroby (LDA, ang. *Low disease activity*) w skali ASDAS zdefiniowana jako: wynik wynoszący $< 2,1$, w tym w nieaktywnej chorobie, u pacjentów z wartością wyjściową $\geq 2,1$; analiza *post-hoc* – ocena w 16 tyg. i potem do 48 tyg.
- Nieaktywna choroba w skali ASDAS zdefiniowana jako: wynik $< 1,3$ u pacjentów z wartością wyjściową $\geq 1,3$ – ocena w 16 tyg. i potem do 48 tyg.
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach w skali BASDAI – ocena w 16 tyg. i potem do 48 tyg.
- Odpowiedź BASDAI50 zdefiniowana jako: $\geq 50\%$ poprawa w stosunku do wartości wyjściowej – ocena w 16 tyg. i potem do 48 tyg.
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* (MASES) w grupie pacjentów, u których wartość wyjściowa wynosiła > 0 – ocena w 16 tyg. i potem do 48 tyg.
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w liczbie obrzękniętych (*swollen*) stawów w 44 stawach (SJC(44)) u pacjentów, u których wartość wyjściowa wynosiła > 0 obrzękniętych stawów – ocena w 16 tyg. i potem do 48 tyg.
- Ocena bezpieczeństwa – AEs, AESIs, klinicznie istotne nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych i zmiany wartości parametrów laboratoryjnych w czasie

Interwencja i komparatory

- **Interwencja: Tofacytynib (TOF 5):** podawany doustnie w dawce 5 mg 2×dziennie
- **Komparator: Placebo (PBO):** podawany tak jak TOF 5
 - W zaślepionej fazie badania (tyg. 0-16) pacjenci trzymywali losowo przydzielone TOF 5 lub PBO
 - W otwartej (*open label*) fazie badania (tyg. 16-48) wszyscy pacjenci otrzymywali TOF 5 podawany doustnie w dawce 5 mg 2×dziennie
 - Pacjenci, którzy zakończyli stosowanie interwencji mieli kontynuować zaplanowane wizyty do oceny bezpieczeństwa i skuteczności, łącznie z końcową wizytą kontrolną zaplanowaną w ciągu 28 dni (± 7) od 48 tygodnia, chyba że zakończyli leczenie przed 40 tygodniem

Deodhar 2021 (NCT03502616, publikacje Deodhar 2021, Navarro-Compán 2022)

Populacja

**Kryteria
włączenia**
(na podstawie pro-
tokółu do badania
Deodhar 2021)

- Wiek ≥ 18 (lub minimalny wiek obowiązujący w danym kraju)
- Diagnoza zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) w oparciu o kryteria *Modified New York Criteria for Ankylosing Spondylitis* (1984)
- RTG stawów krzyżowo-biodrowych w projekcji przednio-tylnej miednicy (ang. *Anterior-posterior pelvis*) potwierdzające diagnozę ZZSK. Dozwolono wcześniejsze RTG (≤ 2 lat), jeżeli zostało zaakceptowane przez ocenę centralną. W przypadku braku wcześniejszego RTG, zostanie ono wykonane podczas skriningu
- Aktywne ZZSK w dniu 1 skriningu i na początku badania zdefiniowane jako:
 - Wynik w skali BASDAI ≥ 4 oraz
 - Wynik dotyczący oceny bólu pleców (pyt. nr 2 skali BASDAI) ≥ 4
- Aktywna choroba pomimo stosowania NLPZ lub nietolerancja NLPZ zdefiniowana jako:
 - ≥ 2 przypadki niewystarczającej odpowiedzi klinicznej (≥ 4 tyg. stosowania) lub nietolerancja ≥ 2 dostnych NLPZ. Niewystarczająca odpowiedź na wcześniejszy NLPZ lub TNFi zdefiniowana została jako: brak wystarczającej odpowiedzi klinicznej w ocenie klinicznej lub wystąpienia AEs związanej z leczeniem (np. AEs prowadzące do zakończenia leczenia) pacjenta wcześniej leczonego z powodu ZZSK
 - Nietolerancja NLPZ została zdefiniowana jako: zakończenie leczenia NLPZ z powodu wystąpienia AEs związanych ze stosowanym leczeniem (np. reakcja alergiczna, objawy żołądkowo-jelitowe, nadciśnienie tętnicze itp.)
- Pacjenci określani jako TNFi-IR musieli otrzymać ≥ 1 , ale ≤ 2 zatwierdzone leki biologiczne: inhibitory TNF, które zostały podane zgodnie z zaleceniami i były niewystarczająco skuteczne po minimalnym czasie leczenia i/lub pacjenci wykazywali nietolerancję po ≥ 1 dawce:
 - ≥ 3 mies. leczenia adalimumabem
 - ≥ 3 mies. leczenia etanerceptem
 - ≥ 4 wlewy infliksymabu
 - ≥ 3 wstrzyknięcia golimumabu
 - ≥ 3 mies. leczenia certolizumabem

Dodatkowo nietolerancja inhibitorów TNF została zdefiniowana jako wystąpienie TRAEs (np. reakcje na wlew/wstrzyknięcie, zakażenia, zmiany w parametrach laboratoryjnych itp.). Zakończenie leczenia z powodów ekonomicznych nie było klasyfikowane jako nietolerancja
- Dozwolono podawanie poniższych ksLMPCh podczas skriningu. Podawanie ksLMPCh powinno być kontynuowane przez cały okres badania, a dawki nie powinny być zmieniane. Podanie jakichkolwiek innych ksLMPChS wymaga omówienia ze sponsorem badania w celu określenia czasu ich wymywania przed włączeniem do badania
 - Metotreksat (MTX): Maksymalna dawka 25 mg/tydzień. Minimalny czas trwania leczenia: 4 mies. i stabilna dawka przez 4 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Pacjenci leczeni MTX powinni otrzymać wystarczającą i stabilną dawkę kwasu foliowego zgodną z lokalnymi standardami (np. ≥ 5 mg kwasu foliowego tygodniowo, chyba że takie dawki naruszałoby lokalne wytyczne lub standardy opieki) przez ≥ 4 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. U pacjentów nie mogła wystąpić wcześniejsza ciężka (*serious*) toksyczność podczas stosowania MTX oraz nie przewidziano konieczności oceny możliwych toksyczności MTX (np. konieczność przeprowadzenia biopsji wątroby w celu wykrycia toksyczności MTX) podczas badania
 - Sulfasalazylna (Azulfidine®, Salazopyrin®). Maksymalna dawka 3 g/dzień. Minimalny czas trwania leczenia: 2 mies. i stabilna dawka przez 4 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku
- Dozwolono włączenie pacjentów, którzy otrzymują doustne GKS (nie w postaci wstrzyknięć):
 - Doustne GKS: pacjenci otrzymujący doustne GKS muszą otrzymywać stabilną dawkę ≤ 10 mg/dzień prednizonu lub odpowiednika przez 1 tydzień przed podaniem pierwszej dawki badanego leku
 - Wstrzyknięcia GKS (np. do stawów, domięśniowe, nadtwardówkowe lub dożylnie): podawania 4 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku

Deodhar 2021 (NCT03502616, publikacje Deodhar 2021, Navarro-Compán 2022)

**Kryteria
wykluczenia**

- o Dozwolono GKS stosowane miejscowo i doodbytniczo
 - Pacjenci musieli zakończyć leczenie dodatkowymi, niedozwolonymi lekami przed upływem wymaganego czasu przed podaniem pierwszej dawki badanego leku
 - Pacjenci otrzymujący jakiegokolwiek inne będące w fazie badań lub dostępne na rynku leczenie ZZSK, artretyzmu lub na ból pleców, nie wskazane w innym miejscu, muszą zakończyć to leczenie 4 tygodnie przed podaniem leku w badaniu lub w czasie trwającym 5 okresów półtrwania, w zależności który jest dłuższy
 - Pacjenci otrzymujący dozwolone, dodatkowe leczenie z jakiegokolwiek przyczyny muszą przyjmować je w stabilnym schemacie (dawkowanie i częstotliwość), tak jak określono w protokole
 - Brak oznak aktywnego lub utajonego lub nieodpowiednio leczonego zakażenia prątkami gruźlicy zdefiniowanego jako spełnienie wszystkich kryteriów:
 - o Ujemny wynik testu *QuantiFERON®-TB Gold (QFT G) In Tube* w ciągu 3 mies. przed skringiem. Pacjenci zaszczepieni szczepionką *Bacille Calmette Guérin (BCG)* zostaną poddani testowi *QFT G*
 - o Nie dozwolono przeprowadzenia testów *QFT G* w ocenie lokalnej
 - o RTG klatki piersiowej w ciągu 3 mies. przed skringiem ocenione przez radiologa lub pulmonologa zgodnie z lokalnymi standardami opieki potwierdzające brak zmian sugerujących aktywną gruźlicę
 - o Brak nielezionej lub nieodpowiednio leczonej gruźlicy w wywiadzie

W przypadku pacjentów otrzymujących odpowiednią terapię utajonej gruźlicy (np. 9 mies. stosowania izoniazydu w miejscach, w których odsetek występowania pierwotnej odpornej na wiele leków gruźlicy wynosi <5% lub innym akceptowalnym schemacie) nie wymagano przeprowadzenia testu *QuantiFERON®-TB Gold In Tube (QFT Gold test)*, natomiast wymagano RTG klatki piersiowej, jeżeli nie był wykonany w ciągu poprzednich 3 mies. Pacjenci aktualnie leczeni na utajoną gruźlicę, mogą zostać włączeni do badania, tylko w przypadku potwierdzenia aktualnych wskaźników zapadalności na oporną na wiele leków gruźlicę i potwierdzenie jej odpowiedniego schematu leczenia
 - Kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego przed włączeniem do badania
 - Kobiety w wieku nie rozrodczym: spełnienie ≥ 1 kryterium:
 - o Menopauza zdefiniowana jako: brak regularnych miesiączek przez ≥ 12 mies. bez innych patologicznych lub fizjologicznych powodów, status pomenopauzalny może być potwierdzony pomiarem stężenia FSH we krwi w centralnym laboratorium
 - o Potwierdzona histerektomia i/lub obustronna owariektomia
 - o Medycznie potwierdzona niewydolność jajników

Wszystkie inne kobiety (w tym kobiety z podwiązanymi jajowodami), są uznawane za kobiety w wieku rozrodczym
 - Podpisana zgoda na udział w badaniu
 - Zdolność i chęć do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planów leczenia, udziału w badaniach i innych procedurach badawczych
-
- Diagnoza lub podejrzenie całkowitej ankylozy kręgosłupa w wywiadzie
 - Pacjenci, którzy otrzymywali lub aktualnie otrzymują ukierunkowaną terapię ksLMPChS (w tym inhibitory JAK) lub aktualnie otrzymują bLMPChS, otrzymywali lub aktualnie otrzymują talidomid lub otrzymują inne dodatkowe zabronione w protokole leczenie
 - Alergia, nietolerancja lub nadwrażliwość na laktozę lub tofacytynib (CP-690,550) w wywiadzie, w tym chorzy na rzadką, dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktozy lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy. W przypadku pacjentów z nabytą nietolerancją laktozy badacze oceniają czy objawy mają wystarczające nasilenie, aby wykluczyć pacjenta z badania
 - Dyskrazja (ang. *Blood dyscrasias*) w trakcie skringu lub w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku obejmująca potwierdzone parametry laboratoryjne:
 - o Stężenie hemoglobiny <10 g/dl
 - o WBC <3,0 × 10⁹/l (<3000 mm³)
 - o ANC <1,5 × 10⁹/l (<1500 mm³)
 - o ALC <1,0 × 10⁹/l (<1000/mm³)

Deodhar 2021 (NCT03502616, publikacje Deodhar 2021, Navarro-Compán 2022)

- PLT <100 × 10⁹/l (<100000/mm³)
- CrCl <40 ml/min podczas skriningu
- Stężenie bilirubiny całkowitej, AST lub ALT >1,5 × GGN podczas skriningu
- Inna autoimmunologiczna choroba reumatyczna w wywiadzie
- Zakażenie protezy stawu w jakimkolwiek momencie (dotyczy protezy nadal wszczepionej)
- Jakiegokolwiek zaburzenia limfoproliferacyjne, takie jak choroba limfoproliferacyjna związana z wirusem *Epsteina-Barra* (EBV-LPD), chłoniak, białaczka w wywiadzie lub objawy sugerujące aktualną chorobę limfatyczną
- Nawracający (>1 epizod) półpasiec lub rozsiany (1 epizod) półpasiec lub rozsiane (1 epizod) zakażenie opryszczką zwykłą w wywiadzie
- Zakażenie wymagające hospitalizacji, pozajelitowa terapia przeciwdrobnoustrojowa lub inne klinicznie istotne w ocenie badacza zdarzenie, w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku
- Zakażenie wymagające leczenia przeciwdrobnoustrojowego w ciągu 2 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku
- Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie zmniejszające liczbę limfocytów, ale nie celowane na zmniejszenie limfocytów B (np. alemtuzumab, efalizumab), lekami alkilującymi (np. cyklofosfamid lub chlorambucyl) lub całkowite napromieniowanie (ang. *Irradiation*) układu limfatycznego
- Szczepienie żywymi lub atenuowanymi szczepionkami w ciągu 6 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub planowane szczepienie takimi szczepionkami w jakimkolwiek momencie trwania leczenia lub w ciągu 6 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanego leku
- Jakiegokolwiek stan mogący wpływać na wchłanianie leku podanego drogą doustną np. gastrektomia, klinicznie istotna gastroenteropatia cukrzycowa lub niektóre zabiegi z zakresu chirurgii bariatrycznej takie jak: ominięcie żołądkowe. Zabiegi takie jak opaska żołądkowa, które nie powodują podzielenia żołądka na oddzielne komory nie stanowią kryterium wykluczenia
- Zagrożenie perforacją przewodu pokarmowego w ocenie badacza lub sponsora
- Uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych. Dopuszczono pacjentów, u których pełna remisja wynosi ≥6 mies. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Dodatkowo wykluczono pacjentów aktualnie stosujących marihuanę
- 12-odprowadzeniowe EKG w trakcie skriningu, którego wynik wskazuje na istotne klinicznie nieprawidłowości, które mogą wpływać na bezpieczeństwo pacjenta (np. ostry zawał mięśnia serca, ostre niedokrwienie serca lub ciężka arytmia) lub interpretację wyników badania (np. stały stymulowany rytm komorowy lub całkowity blok lewej odnogi pęczka *Hisa*)
- Pacjenci z niedoborem odporności w wywiadzie lub krewny pierwszego stopnia z dziedzicznym niedoborem odporności
- Nowotwór aktualnie lub w wywiadzie, z wyjątkiem: wyleczonego lub usuniętego nieprzerzutowego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub szyjki macicy *in situ* w wywiadzie
- Duży uraz lub zabieg chirurgiczny w ciągu 1 miesiąca przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub planowany zabieg chirurgiczny w czasie trwania badania
- Zakażenie wirusem HIV, HBV lub HCV lub jakiegokolwiek inne przewlekłe zakażenie:
 - Dodatni wynik antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby B (HBsAg+) stanowi kryterium wykluczenia, pacjenci, u których stwierdzono HBsAg-, ale dodatnie przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBcAb+), muszą zostać poddani dalszym testom w kierunku HBsAb do oceny przed włączeniem do badania. W przypadku dodatniego wyniku HBsAb pacjenci mogą zostać włączeni do badania, natomiast w przypadku ujemnego wyniku HBsAb pacjenci zostają wykluczeni z badania
 - Pacjenci, u których stwierdzono dodatni wynik testu przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV Ab+) muszą zostać poddani dalszym testom w kierunku obecności kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV RNA). Pacjenci, u których stwierdzono ujemny wynik HCV RNA mogą zostać włączeni do badania

Deodhar 2021 (NCT03502616, publikacje Deodhar 2021, Navarro-Compán 2022)

- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, a także kobiety w wieku rozrodczym, które nie wyraziły zgody lub nie mogą stosować 1 powszechnie uznanej metody antykoncepcji (która została określona w protokole) w czasie trwania badania i przez co najmniej 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku
- Pacjenci, którzy w opinii badacza lub sponsora nie będą zdolni do przestrzegania procedur badania
- Pacjenci będący członkami personelu ośrodka badawczego, zaangażowani w prowadzone badanie lub członkowie rodzin badaczy, a także pracownicy placówek nadzorowanych przez badaczy lub pracownicy sponsora, którzy są bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania
- Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym i stosowanie leków będących w fazie badań w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania i/lub podczas trwania badania (z wyjątkiem badania obserwacyjnego bez zaplanowanej interwencji w trakcie skriningu)
- Inne ostre lub przewlekłe stany medyczne lub psychiatryczne występujące w poprzednim roku, obejmujące aktywne myśli lub zachowania samobójcze, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku lub mogą zaburzać interpretację wyników badania, które w ocenie badacza, uniemożliwiłyby włączenie pacjenta do badania

Charakterystyka populacji	Liczba mężczyzn, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnia ASDAS (SD)	Średnia BASDAI (NRS 0-10) (SD)	Wcześniejsze otrzymanie NLPZ, n (%)
TOF 5 (N = 133)	116 (87,2%)	42,2 (11,9)	3,8 (0,8)	6,4 (1,5)	133 (100,0%)
PBO (N = 136)	108 (79,4%)	40,0 (11,1)	3,9 (0,8)	6,5 (1,4)	135 (99,3%)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami

Przeptyw chorych	Skrining	Randomizacja	Otrzymanie zaplanowanego leczenia, n (%)	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, n (%)	Przedwczesne zakończenie leczenia, n (%) [^]	Ukończenie leczenia, n (%) [^]	Przedwczesne zakończenie leczenia, n (%) ^{^^}	Ukończenie leczenia, n (%) ^{^^}
TOF 5 (N = 133)		134	133 (99,3%)	1 (0,7%)	4 (0,3%)	129 (96,3%)	11 (8,2%)	118 (88,1%)
PBO (N = 136)	556	136	136 (100,0%)	0 (0,0%)	5 (3,7%)	131 (96,3%)	9 (6,6%)	122 (89,7%)
Ogółem		270	269 (99,6%)	1 (0,4%)	9 (3,3%)	260 (96,3%)	20 (7,4%)	240 (88,9%)

Wyniki

Analiza skuteczności, TOF 5 vs PBO (N = 133 vs N = 136)

Punkt końcowy	TOF 5	PBO	p
Ocena skuteczności TOF 5 vs PBO w 16 tyg. z oceną błędu I rodzaju			
<u>Ogólna ocena punktów końcowych z kontrolą błędu I rodzaju w 16 tyg., ocena sekwencyjna</u>			
Odpowiedź ASAS20, n (%)	75 (56,4%)	40 (29,4%)	p<0,0001
Odpowiedź ASAS40, n (%)	54 (40,6%)	17 (12,5%)	p<0,0001
Średnia zmiana ASDAS, LSM (SE) n (%) ⁺	▪ -1,36 (0,07) ▪ 129 (97,0%)	▪ -0,39 (0,07) ▪ 131 (96,3%)	p<0,0001
Średnia zmiana hsCRP, LSM (SE) [mg/dl] n (%) ⁺	▪ -1,05 (0,10) ▪ 129 (97,0%)	▪ -0,09 (0,10) ▪ 131 (96,3%)	p<0,0001
Średnia zmiana ASQoL, LSM (SE) n (%) ⁺	▪ -4,03 (0,40) ▪ 129 (97,0%)	▪ -2,01 (0,41) ▪ 130 (95,6%)	p<0,0001

Deodhar 2021 (NCT03502616, publikacje Deodhar 2021, Navarro-Compán 2022)			
Średnia zmiana wyniku SF-36v2 PSC, LSM (SE) n (%) ⁺	▪ 6,69 (0,59) ▪ 129 (97,0%)	▪ 3,14 (0,59) ▪ 130 (95,6%)	p<0,0001
Średnia zmiana BASMI, LSM (SE) n (%) ⁺	▪ -0,63 (0,06) ▪ 129 (97,0%)	▪ -0,11 (0,06) ▪ 131 (96,3%)	p<0,0001
Średnia zmiana całk. wyniku FACIT-F, LSM (SE) n (%) ⁺	▪ 6,54 (0,80) ▪ 129 (97,0%)	▪ 3,12 (0,79) ▪ 131 (96,3%)	p=0,0008
Średnia zmiana komponentów ASAS z oceną błędu I rodzaju w 16 tyg., ocena sekwencyjna			
Średnia zmiana w PtGA (NRS 0-10), LSM (SE) n (%) ⁺	▪ -2,47 (0,20) ▪ 129 (97,0%)	▪ -0,91 (0,20) ▪ 131 (96,3%)	p<0,0001
Średnia zmiana całk. ból pleców (ang. <i>Total back pain</i>), LSM (SE) n (%) ⁺	▪ -2,57 (0,19) ▪ 129 (97,0%)	▪ -0,96 (0,19) ▪ 131 (96,3%)	p<0,0001
Średnia zmiana BASFI (NRS 0-10), LSM (SE) n (%) ⁺	▪ -2,05 (0,17) ▪ 129 (97,0%)	▪ -0,82 (0,17) ▪ 131 (96,3%)	p<0,0001
Średnia zmiana w sztywności porannej (ang. <i>Morning stiffness</i>) (stan zapalny [ang. <i>Inflammation</i>], NRS 0-10), LSM (SE) n (%) ⁺	▪ -2,69 (0,19) ▪ 129 (97,0%)	▪ -0,97 (0,19) ▪ 131 (96,3%)	p<0,0001
Ocena skuteczności TOF 5 vs PBO w 16 tyg. dodatkowe punkty końcowe bez oceny błędu I rodzaju			
Częściowa remisja ASAS, n (%)	20 (15,0%)	4 (2,9%)	p<0,001
Odpowiedź ASAS 5/6, n (%)	58 (43,6%)	10 (7,4%)	p<0,001
Klinicznie istotna poprawa w odpowiedzi w skali ASDAS, LSM (SE) n (%) ⁺⁺	▪ 81 (61,4%) ▪ 132 (99,2%)	▪ 26 (19,1%) ▪ 136 (100,0%)	p<0,001
Duża (ang. <i>Major</i>) poprawa w odpowiedzi w skali ASDAS, LSM (SE) n (%) ⁺⁺	▪ 37 (30,1%) ▪ 123 (92,5%)	▪ 6 (4,7%) ▪ 129 (94,9%)	p<0,001
Niska aktywność choroby (ang. <i>Low disease activity</i>) w skali ASDAS, LSM (SE) n (%) ⁺⁺	▪ 51 (38,9%) ▪ 131 (98,5%)	▪ 11 (8,1%) ▪ 136 (100,0%)	p<0,001
Nieaktywna choroba w skali ASDAS, LSM (SE) n (%) ⁺⁺	▪ 9 (6,8%) ▪ 133 (100,0%)	▪ 0 (0,0%) ▪ 136 (100,0%)	p<0,01
Odpowiedź BASDAI 50	57 (42,9%)	24 (17,7%)	p<0,001
Średnia zmiana BASDAI, LSM (SE) n (%) ⁺	▪ -2,55 (0,18) ▪ 129 (97,0%)	▪ -1,11 (0,17) ▪ 131 (96,3%)	p<0,001
Średnia zmiana MASES, LSM (SE) n (%) ⁺	▪ -1,94 (0,29) ▪ 70 (52,6%)	▪ -1,41 (0,27) ▪ 76 (55,9%)	bd.
Średnia zmiana SJC (44), LSM (SE) n (%) ⁺	▪ -3,35 (0,48) ▪ 33 (24,8%)	▪ -2,79 (0,47) ▪ 36 (26,5%)	bd.

+ Liczba chorych ocenianych w 16 tyg.;

++ Liczba chorych spełniających kryterium ASDAS do włączenia do analizy na początku badania.

Analiza bezpieczeństwa, TOF 5 vs PBO (N = 133 vs N = 136)

Zgłoszone zdarzenia niepożądane

Zdarzenie niepożądane	TOF 5, n (%)	PBO, n (%)	TOF 5, n (%)	PBO, n (%)
-----------------------	--------------	------------	--------------	------------

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Deodhar 2021 (NCT03502616, publikacje Deodhar 2021, Navarro-Compán 2022)

	Do 16 tyg.		Do 48 tyg.	
AEs	73 (54,9%)	70 (51,5%)	103 (77,4%)	93 (68,4%)
SAEs	2 (1,5%)	1 (0,7%)	7 (5,3%)	2 (1,5%)
Poważne AEs	2 (1,5%)	0 (0,0%)	6 (4,5%)	0 (0,0%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	3 (2,3%)	1 (0,7%)	8 (6,0%)	3 (2,2%)
Zmniejszenie dawki lub czasowe przerwanie leczenia z powodu AEs	9 (6,8%)	5 (3,7%)	18 (13,5%)	13 (9,6%)
Zgony	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Najczęstsze AEs (>5% w którejkolwiek z grup)				
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14 (10,5%)	10 (7,4%)	21 (15,8%)	18 (13,2%)
Zapalenie nosogardzieli	9 (6,8%)	10 (7,4%)	11 (8,3%)	17 (12,5%)
Biegunka	6 (4,5%)	5 (3,7%)	10 (7,5%)	8 (5,9%)
Ból stawów	1 (0,8%)	8 (5,9%)	2 (1,5%)	9 (6,6%)
Zwiększona aktywność ALT	4 (3,0%)	1 (0,7%)	8 (6,0%)	2 (1,5%)
Obecność białka w moczu	5 (3,8%)	2 (1,5%)	8 (6,0%)	4 (2,9%)
Ból głowy	2 (1,5%)	3 (2,2%)	5 (3,8%)	7 (5,1%)
Ból w nadbrzuszu	0 (0,0%)	4 (2,9%)	2 (1,5%)	7 (5,1%)
AESIs (AEs specjalnego zainteresowania)				
Nowotwory złośliwe, w tym nieczerniakowy rak skóry	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Istotne (<i>Major</i>) zdarzenia sercowo-naczyniowe	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Perforacja przewodu pokarmowego	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zdarzenia wątrobowe	1 (0,8%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)	0 (0,0%)
Polekowe uszkodzenie wątroby	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Półpasiec (postać ciężka [<i>Serious</i>] i nieciężka [<i>Non-serious</i>])	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)	2 (1,5%)
Zakażenia oportunistyczne	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ciężkie (<i>Serious</i>) zakażenia	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Śródmiąższowa choroba płuc	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Wartości parametrów laboratoryjnych spełniające kryteria protokołu dla monitorowania (<i>Laboratory values meeting protocol criteria for monitoring</i>)	0 (0,0%)	6 (4,4%)	7 (5,3%)	10 (7,4%)
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny >20g/l poniżej wartości wyjściowej	0 (0,0%)	4 (2,9%)	3 (2,3%)	5 (3,7%)
PLT <100 × 10 ⁹ /l	0 (0,0%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi o >50% lub 0,5 mg/dl w porównaniu do średniej wartości ze skriningu i wartości wyjściowych	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)	3 (2,2%)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Deodhar 2021 (NCT03502616, publikacje Deodhar 2021, Navarro-Compán 2022)				
Kinaza keratynowa >5 x GGN	0 (0,0%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
Wartości parametrów laboratoryjnych spełniające kryteria protokołu dla zakończenia leczenia	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)
Dwa sekwencyjne pomiary aktywności AST i ALT >5 x GGN	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)
Uwagi				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Randomizacja przy użyciu systemu IRT, z uwzgl. czynn. stratyfikacji względem leczenia bLMPCh w wywiadzie: brak leczenia bLMPChS vs leczenie TNFi-IR lub wcześniejsze leczenie bLMPCh bez niewystarczającej odpowiedzi na leczenie (non-IR) lub bez objawów nietolerancji ▪ Badanie składało się z 2 faz: <ul style="list-style-type: none"> ○ Podwójnie zaślepiąca faza trwająca 16 tyg. (tyg. 0-16) ○ Otwarta faza badania trwająca 32 tyg. (tyg. 16-48) ○ Pacjenci, badacze i sponsor badania nie byli świadomi stosowanej interwencji podczas trwania podwójnie zaślepiącej fazy badania i pozostali zaślepieni do 48 tyg. badania, w którym została opublikowana baza danych (ang. <i>Database release</i>) 				
^ Dotyczy podwójnie zaślepiącej fazy badania;				
^^ Dotyczy otwartej fazy badania (<i>open label</i>).				

Tabela 211. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *van der Heijde 2017*.

van der Heijde 2017 (NCT01786668, publikacja van der Heijde 2017, Maksymowych 2018 i Ogdie 2020)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiąone badanie kliniczne II fazy, z równoległą grupą kontrolną		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1) [^]	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	58 w 10 krajach (w tym w Polsce)	Sponsor	Pfizer Inc.
Okres obserwacji	12 tyg. aktywnego leczenia + 4 tyg. okres obserwacji (bez aktywnego leczenia)		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość próby określono na podstawie symulacji bayesowskiego modelu Emax w celu oszacowania rzeczywistych odpowiedzi ASAS20 w 12 tygodniu dla różnych dawek leku. Przyjęto, że wielkość próby będzie wystarczająca, jeśli powyżej ≥83% przeprowadzonych symulacji wskaże poszukiwany odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 (przyjęto 20%-40%) z marginesem błędu ±10%. Oszacowano, że aby uzyskać taką dokładność należy włączyć po 50 pacjentów do grupy (łącznie 200)		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Główny punkt końcowy, odpowiedź ASAS20 w 12 tyg. – analiza przy użyciu wcześniej określonego trzyparametrowego modelu <i>Emax Bayesa</i> (ang. <i>A prespecified three-parameter Bayesian Emax model</i>) w celu określenia zależności odpowiedzi od dawki w całej analizowanej populacji (wszyscy pacjenci otrzymujący ≥1 dawkę badanego leku) ▪ Ocena ciągłych punktów końcowych jako zmiana od wartości wyjściowej przy zastosowaniu modelu dla powtórzonych pomiarów (ang. <i>Marginal repeated measure model</i>) efekty stałe: grupa i wizyta, interakcja: grupa vs wizyta oraz wartość wyjściowa ▪ Ocena punktów dychotomicznych była prowadzona w sposób standardowy, zakładając w przybliżeniu rozkład normalny dla ocenianych efektów (ang. <i>Normal approximation</i>) ▪ Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w sposób opisowy 		
Punkty końcowe	Główne punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź ASAS20 – ocena w 12 tyg. Dodatkowe punkty końcowe:		

van der Heijde 2017 (NCT01786668, publikacja van der Heijde 2017, Maksymowych 2018 i Ogdie 2020)

- Odpowiedź ASAS20 – ocena w 2 tyg. 4 tyg. i 8 tyg.
- Odpowiedź ASAS40
- Odpowiedź ASAS 5/6
- Poprawa w skali ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) z dużą (ang. *Major*) odpowiedzią CRP (poprawa $\geq 2,0$) i poprawa kliniczna $\geq 1,1$
- Odpowiedź BASDAI50
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali ASDAS
- Wynik w skali BASFI
- Wynik w skali BASMI (ocena ciągła)
- Wynik w skali MASES zdef. przez liczbę obrzękniętych (ang. *Swollen*) stawów, rozszerzenie klatki piersiowej (ang. *Chest expansion*) i ruchomość kręgosłupa (ang. *Spinal mobility*)
- Wyniki MRI obejmowały zmianę w 12 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa (6 najbardziej zmienionych chorobowo jednostek) oraz modyfikację berlińską wyniku MRI kręgosłupa ZZSK (wynik berliński).
- Punkty oceniane przez pacjentów:
 - Skala ASQoL
 - Skala EQ-5D
 - Skala SF-36
 - Skala FACIT-F
 - pogorszenie wydajności pracy i codziennej aktywności (*Work Productivity and Activity Impairment*)
- Ocena bezpieczeństwa
- Wszystkie punkty końcowe z wyjątkiem wyniku MRI zostały ocenione na początku badania (*baseline*) oraz w tyg. 2, 4, 8 i 12
- MRI wykonany po skriningu i w ciągu 7 dni przed wizytą na początku badania (ang. *Baseline visit*) oraz w 12 tyg., ale przed wizytą w trakcie trwania badania (ang. *Study visit*) lub w przypadku wcześniejszego zakończenia leczenia (jeżeli wystąpiło po upływie 6 tyg. badania)
- Ocena MRI została przeprowadzona niezależnie od siebie przez dwóch zaślepionych badaczy centralnych, niezależnie od siebie ślepych na kolejność czasową i leczenie. Do analizy punktów ciągłych MRI wykorzystano średnie wyniki, a rozbieżności między badaczami dla punktów dychotomicznych rozwiązano przez ocenę MRI trzeciego badacza, nie posiadającego informacji o pozostałych wynikach

Interwencja i komparatory

- **Interwencja: Tofacytylib (TOF 5):** podawany doustnie w dawce 5 mg 2x dziennie
 - TOF 5 podawany doustnie w dawce 5mg 2x dziennie przez 12 tyg. + 4 tyg. okres obserwacji bez aktywnego leczenia
 - TOF 2[^] podawany doustnie w dawce 2 mg 2x dziennie przez 12 tyg. + 4 tyg. okres obserwacji bez aktywnego leczenia
 - TOF 10[^] podawany doustnie w dawce 10 mg 2x dziennie przez 12 tyg. + 4 tyg. okres obserwacji bez aktywnego leczenia
 TOF podawany był w tabletkach 1 mg lub 5 mg z uzupełnieniem tabletkami placebo
- **Komparator: Placebo (PBO):** podawany tak jak TOF

Populacja

- | | |
|---|---|
| <p>Kryteria włączenia
(na podstawie publikacji do badania van der Heijde 2017)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów <i>New York (mNY)</i>, potwierdzona w ocenie centralnej RTG stawów krzyżowo-biodrowych ▪ Aktywna choroba – wynik w skali BASDAI ≥ 4 i wynik dotyczący oceny bólu pleców ≥ 4 oraz niewystarczająca odpowiedź na ≥ 2 doustne NLPZ w wywiadzie lub nietolerancja wcześniejszego leczenia NLPZ ▪ Dopuszczono pacjentów z wynikiem CRP w zakresie normy oraz pacjentów z aktywnym zapaleniem stawów, zapaleniem przyczepów ścięgniętych lub łuszczycą, pod warunkiem spełnienia kryteriów ZZSK wg <i>mNY</i> |
|---|---|

van der Heijde 2017 (NCT01786668, publikacja van der Heijde 2017, Maksymowych 2018 i Ogdie 2020)

**Kryteria
wykluczenia
(na podstawie suplementu do badania
van der Heijde 2017)**

- Dozwolono kontynuowanie stosowania MTX, sulfasalazyny oraz doustnych GKS w stabilnych dawkach (<10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika)
- Nie sprecyzowano kryteriów włączenia dotyczących oceny MRI
- Pacjenci stosujący jakiegokolwiek inne LMPCh (z wyjątkiem dopuszczonych w badaniu), talidomid (w tym wcześniejsze leczenie) i inne zabronione w protokole dodatkowe leczenie
- Pacjenci stosujący aktualnie lub w przeszłości inhibitory czynnika martwicy nowotworu (TNFi) lub inny lek biologiczny
- Dyskrazja (ang. *Blood dyscrasis*) w trakcie skringingu lub w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku obejmująca potwierdzone parametry laboratoryjne:
 - Stężenie hemoglobiny <10g/dl
 - WBC <3,0×10⁹/l (<3000 mm³)
 - ANC <1,2×10⁹/l (<1200 mm³)
 - ALC <1,0×10⁹/l (<1000/mm³)
 - PLT <100×10⁹/l (100000/mm³)
- CrCl <40 ml/min w trakcie skringingu
- Bilirubina całkowita, AST i ALT >1,5 × GGN w trakcie skringingu
- Jakiegokolwiek inna autoimmunologiczna choroba reumatyczna w wywiadzie (np. toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej, twardzina, zapalenie wielomięśniowe) lub rozpoznanie fibromialgi w wywiadzie bez zgody sponsora badania
- Zakażenie protezy stawu w jakimkolwiek momencie (dotyczy protezy nadal wszczepionej)
- Jakiegokolwiek zaburzenia limfoproliferacyjne, takie jak choroba limfoproliferacyjna związana z wirusem *Epsteina-Barra* (EBV-LPD), chłoniak, białaczka w wywiadzie lub objawy sugerujące aktualną chorobę limfatyczną
- Nawracający (>1 epizod) półpasiec lub rozsiany (1 epizod) półpasiec lub rozsiane (1 epizod) zakażenie opryszczką zwykłą w wywiadzie
- Zakażenie wymagające hospitalizacji, pozajelitowa terapia przeciwdrobnoustrojowa lub inne klinicznie istotne w ocenie badacza zdarzenie, w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku
- Zakażenie wymagające leczenia przeciwdrobnoustrojowego w ciągu 2 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku
- Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie lekami alkilującymi (np. cyklofosfamid lub chlorambucyl), całkowite napromieniowanie (ang. *Irradiation*) układu limfatycznego i inne
- Szczepienie żywymi lub atenuowanymi szczepionkami w ciągu 6 tyg. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub planowane szczepienie takimi szczepionkami w jakimkolwiek momencie trwania leczenia lub w ciągu 6 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanego leku
- Jakiegokolwiek stan mogący wpływać na wchłanianie leku podanego drogą doustną np. gastrektomia, klinicznie istotna gastroenteropatia cukrzycowa lub niektóre zabiegi z zakresu chirurgii bariatrycznej takie jak: ominięcie żołądkowe. Zabiegi takie jak opaska żołądkowa, które nie powodują podzielenia żołądka na oddzielne komory nie stanowią kryterium wykluczenia
- Uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych w wywiadzie. Dopuszczono pacjentów, u których pełna remisja wynosi ≥6 mies. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku
- Masa ciała lub budowa ciała uniemożliwiająca wykonanie MRI
- Jakiegokolwiek przeciwskazania do wykonania MRI, które w ocenie badacza lub ośrodka przeprowadzającego MRI stanowią ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta takie jak: rozrusznik serca, wszczepiony defibrylator serca, klipsy do tętniaków, zacisk naczyniowy tętnicy szyjnej, neurostymulator, pompa insuliniowa, pompa infuzyjna, stymulator zrostu kości, implanty ślimakowe, otologiczne i uszne
- Pacjenci z pasywnymi implantami o słabych właściwościach ferromagnetycznych w pobliżu cewki o częstotliwościach radiowych, które mogą powodować artefakty obrazu w obrębie kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych
- Ciężka (*Severe*) klaustrofobia uniemożliwiająca wykonanie MRI

van der Heijde 2017 (NCT01786668, publikacja van der Heijde 2017, Maksymowych 2018 i Ogdie 2020)

- 12-odprowadzeniowe EKG w trakcie skriningu, którego wynik wskazuje na istotne klinicznie nieprawidłowości, które mogą wpływać na bezpieczeństwo pacjenta (np. ostry zawał mięśnia serca, ostre niedokrwienie serca lub ciężka arytmia) lub interpretację wyników badania (np. stały stymulowany rytm komorowy lub całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa)
- Pacjenci z niedoborem odporności w wywiadzie lub krewny pierwszego stopnia z dziedzicznym niedoborem odporności
- Nowotwór aktualnie lub w wywiadzie, z wyjątkiem: wyleczonego lub usuniętego nieprzerzutowego raka podstawnkomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub szyjki macicy *in situ* w wywiadzie
- Duży uraz lub zabieg chirurgiczny w ciągu 1 miesiąca przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub planowany zabieg chirurgiczny w czasie trwania badania
- Pacjenci wymagający podania zabronionego w protokole dodatkowego leczenia
- Zakażenie wirusem HIV, HBV lub HCV lub jakiegokolwiek inne przewlekłe zakażenie:
 - Dodatni wynik antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby B (HBsAg+) stanowi kryterium wykluczenia, pacjenci, u których stwierdzono HBsAg-, ale dodatnie przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBcAb+), muszą zostać poddani dalszym testom w kierunku HBsAb do oceny przed włączeniem do badania. W przypadku dodatniego wyniku HBsAb pacjenci mogą zostać włączeni do badania, natomiast w przypadku ujemnego wyniku HBsAb pacjenci zostają wykluczeni z badania
 - Pacjenci, u których stwierdzono dodatni wynik testu przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV Ab+) muszą zostać poddani dalszym testom w kierunku obecności kwasu rybonukleinowego wirusa WZW typu C (HCV RNA). Pacjenci, u których stwierdzono ujemny wynik HCV RNA mogą zostać włączeni do badania
- Wcześniejszy udział pacjenta w jakimkolwiek badaniu z tofacytynibem
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące ciążę, kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują lub nie wyraziły zgody na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez co najmniej 1 cykl owulacyjny po podaniu ostatniej dawki badanego leku. Pacjent w wieku rozrodczym został zdefiniowany jako pacjent, który w ocenie badacza jest biologicznie zdolny do posiadania dzieci i jest aktywny seksualnie
- Inne ciężkie (*Severe*) ostre lub przewlekłe stany medyczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku lub mogą zaburzać interpretacje wyników badania, które w ocenie badacza, uniemożliwiałyby włączenie pacjenta do badania
- Pacjenci, którzy w opinii badacza lub sponsora nie będą zdolni do przestrzegania procedur badania
- Pacjenci będący członkami personelu ośrodka badawczego lub członkowie rodzin badacza lub pracownicy sponsora, którzy są bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania
- Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym i stosowanie leków będących w fazie badań w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i/lub podczas trwania badania (z wyjątkiem badań obserwacyjnych bez zaplanowanej interwencji w trakcie skriningu)

Charakterystyka populacji	Liczba mężczyzn, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnia ASDAS (SD)	Średnia BASDAI (SD)	Dodatkowe leczenie NLPZ, n (%)
TOF 5 (N = 52)	39 (75,0%)	41,2 (10,3)	3,7 (0,9)	6,5 (1,9)	47 (90,4%)
PBO (N = 51)	32 (62,7%)	41,9 (12,9)	3,7 (0,8)	6,3 (1,9)	48 (94,1%)
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami				
Przeptyw chorych	Skrining	Randomizacja	Przedwczesne zakończenie leczenia, n (%)		Ukończenie leczenia, n (%)
TOF 5 (N = 52)		52	1 (1,9%)		51 (98,1%)
PBO (N = 51)	445	51	4 (7,8%)		47 (92,2%)
TOF 2 [^] (N = 52)		52	1 (1,9%)		51 (98,1%)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

van der Heijde 2017 (NCT01786668, publikacja van der Heijde 2017, Maksymowych 2018 i Ogdie 2020)

TOF 10^ (N = 52)	52	5 (9,6%)	47 (90,4%)
Ogółem	208 (w tym 1 pacjent nie otrzymał leczenia)	11 (5,7%)	196 (94,7%)

Wyniki

Analiza skuteczności, TOF 5 vs PBO (N = 52 vs N = 51), ocena w 12 tyg.

Punkt końcowy	TOF 5	PBO	p
Przewidywana wartość, model <i>E_{max}</i> [%]	■ 63%	■ 40,1%	■ MD = 22,9% (95% CrI: 8,4%; 37,7%)
Aktualna odpowiedź [%]	■ 80,8%	■ 41,2%	
Odpowiedź ASAS40 [%]	46,2%	19,6%	p≤0,01
Średnia zmiana BASFI, LSM (SE)	-2,4 (0,3)	-1,4 (0,3)	p≤0,05
Średnia zmiana BASMI, LSM (SE)	-0,4 (0,1)	-0,2 (0,1)	NS
Odpowiedź BASDAI50 [%]	42,3%	23,5%	p≤0,05
Średnia zmiana BASDAI, LSM (SE)	-2,9 (0,3)	-1,9 (0,3)	p≤0,01
Odpowiedź ASAS5/6 [%]	50,0%	15,7%	p≤0,001
Częściowa odpowiedź ASAS [%]	19,2%	11,8%	NS
Średnia zmiana ASDAS, LSM (SE)	-1,4 (0,1)	-0,7 (0,1)	p≤0,001
Klinicznie istotna poprawa (≥1,1 jednostki) w odpowiedzi ASDAS, [%]	63,5%	27,5%	p≤0,001
Duża (ang. <i>Major</i>) poprawa (≥2 jednostki) odpowiedzi ASDAS [%]	23,1%	11,8%	NS
ASDAS w nieaktywnej chorobie (<1,3) [%]	13,5%	7,8%	NS
ASDAS w chorobie o niskim/umiarkowanym nasileniu (<2,1) [%]	53,9%	19,6%	p≤0,001
Średnia zmiana SPARCC – wynik dot. stawu krzyżowo-biodrowego, LSM (SE)	-3,2 (0,8)	-0,8 (0,8)	p≤0,05
Średnia zmiana SPARCC – wynik dot. kręgosłupa, LSM (SE)	-5,5 (1,1)	-0,1 (1,1)	p≤0,001
Wynik z modyfikacją berlińską (ang. <i>Berlin score</i>), LSM (SE)	-2,2 (0,4)	-0,4 (0,4)	p≤0,001
TOF 5 vs PBO (N = 51 vs N = 45)			
hsCRP, średnia (SD)	■ 0,6 (0,8)	■ 1,2 (1,4)	NS
Średnia zmiana hsCRP (SD) [mg/dl]	■ -0,7 (0,9)	■ -0,1 (1,8)	NS

Analiza bezpieczeństwa, TOF 5 vs PBO (N = 52 vs N = 51)

Zdarzenie niepożądane	TOF 5, n (%)	PBO, n (%)
TEAEs	28 (53,8%)	22 (43,1%)
TEAEs związane z leczeniem	12 (23,1%)	14 (27,5%)
SAEs	1 (1,9%)	2 (3,9%)
TRSAEs	0 (0,0%)	1 (2,0%)

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

van der Heijde 2017 (NCT01786668, publikacja van der Heijde 2017, Maksymowych 2018 i Ogdie 2020)

Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs	1 (1,9%)	3 (5,9%)
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu TRAEs	1 (1,9%)	2 (3,9%)

Uwagi

- W niniejszym opracowaniu w charakterystyce populacji, ocenie skuteczności klinicznej oraz ocenie bezpieczeństwa przedstawiono grupę otrzymującą TOF 5 w porównaniu do grupy otrzymującej PBO; grupy otrzymujące TOF 2 i TOF 10 zostały pominięte (dawki niezgodne z zalecanymi przez ChPL we wskazaniu ZZSK)
- Randomizacja w stosunku 1:1:1:1
- Badanie podwójnie zaślepienie – pacjenci, badacze oraz osoby oceniające wyniki MRI nie były świadome stosowanej interwencji

^ Grupy otrzymujące TOF 2 i TOF 10 nie uwzględnione w niniejszym opracowaniu.

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań RCT dla TOF 5, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis analizy NMA, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski
[REDAKCYJA]	opis metodyki, kryteriów selekcji, wiarygodności zewnętrznej z badań uwzględnionych w NMA
[REDAKCYJA]	opis wyjściowej charakterystyki populacji z badań uwzględnionych w NMA, dyskusja, ograniczenia, piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	opis badań wtórnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL
[REDAKCYJA]	badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL
[REDAKCYJA]	opis interwencji stosowanej w badaniach uwzględnionych w NMA
[REDAKCYJA]	ekstrakcja danych wyjściowych charakterystyk z badań uwzględnionych w NMA, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT dla TOF 5
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	26
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	26
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	26
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	27
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	33
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie tofacytynibu w leczeniu chorych na ZZSK.....	35
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i> ; TOF 5 vs PBO.....	41
Tabela 8. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i> ; TOF 5 vs PBO.....	41
Tabela 9. Podsumowanie przepływu pacjentów w badaniach <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i> ; TOF 5 vs PBO.....	42
Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i> według narzędzia RoB2.....	43
Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>Deodhar 2021</i>	46
Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badań.....	53
Tabela 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w proponowanym badaniu lekowym oraz w badaniu <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	57
Tabela 14. Podsumowanie schematów terapii stosowanych w badaniach <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	59
Tabela 15. Definicje punktów końcowych w badaniach <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	62
Tabela 16. Wyniki oceny skuteczności – ASAS: ASAS20, ASAS40, średnia zmiana komponentów ASAS (PtGA, całkowity ból pleców, BASFI, poranna sztywność), częściowa remisja wg ASAS, odpowiedź ASAS 5/6; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> (16 tyg.) i <i>van der Heijde 2017</i> (12 tyg.).....	67
Tabela 17. Wskaźnik aktywności choroby ASDAS: średnia zmiana, średnia zmiana hsCRP, klinicznie istotna poprawa, znacząca poprawa, choroba nieaktywna, niska aktywność choroby; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> (16 tyg.) i <i>van der Heijde 2017</i> (12 tyg.).....	76
Tabela 18. Wyniki oceny skuteczności – BASDAI, średnia zmiana i odpowiedź BASDAI 50; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> (16 tyg.) i <i>van der Heijde 2017</i> (12 tyg.).....	81
Tabela 19. Wyniki oceny skuteczności – średnia zmiana wyniku SPARCC (ocena stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa); TOF 5 vs PBO; badanie <i>van der Heijde 2017</i> (12 tyg.).....	84
Tabela 20. Wyniki oceny skuteczności – odpowiedź wg SPARCC; TOF 5 vs PBO; badanie <i>van der Heijde 2017</i> (publikacja <i>Maksymowych 2018</i>).....	85

Tabela 21. Wyniki oceny skuteczności – średnia zmiana wyniku ASDAS, BASDAI, BASFI i całkowitego bólu pleców u chorych z obecną lub nie minimalną istotną zmianą wyniku SPARCC w ocenie stawów krzyżowo-biodrowych i ocenie kręgosłupa; TOF 5 vs PBO; badanie <i>van der Heijde 2017</i> (publikacja <i>Maksymowych 2018</i>).	90
Tabela 22. Wyniki oceny skuteczności – średnia zmiana wyniku BASMI, MASES, SJC(44), SPARCC (ocena stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa), średnia zmiana rozszerzenia klatki piersiowej; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> (16 tyg.) i <i>van der Heijde 2017</i> (12 tyg.).....	93
Tabela 23. Wyniki oceny skuteczności – PROs: SF-36, FACIT-F, EQ-5D, WPAI; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> (16 tyg.) i <i>van der Heijde 2017</i> (12 tyg.).....	95
Tabela 24. Wyniki oceny skuteczności – ocena bólu za pomocą SF-36v2, EQ-5D, BASDAI (Q2), skali numerycznej (NRS 0-10); TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> (16 tyg.) i <i>van der Heijde 2017</i> (12 tyg.).....	107
Tabela 25. Wyniki oceny skuteczności – ocena zmęczenia za pomocą kwestionariusza FACIT-F i BASDAI (Q1); TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> (16 tyg.) i <i>van der Heijde 2017</i> (12 tyg.).....	109
Tabela 26. Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy (MCID) lub wyniku w zakresie normy w ocenie jakości życia; TOF 5 vs PBO; badanie <i>Deodhar 2021</i> (publikacja <i>Navarro-Compán 2022</i>).	110
Tabela 27. AEs ogółem; TOF 5 vs PBO, badania: <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	113
Tabela 28.SAEs ogółem; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	114
Tabela 29.Poważne^ (Severe) AEs ogółem; TOF 5 vs PBO, badanie <i>Deodhar 2021</i>	116
Tabela 30. TEAEs, ocena do 12 tyg.; TOF 5 vs PBO, badanie <i>van der Heijde 2017</i>	117
Tabela 31. Zakończenie leczenia z powodu AEs; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	117
Tabela 32. Zmniejszenie dawki lub czasowe przerwanie leczenia z powodu AEs; TOF 5 vs PBO; badanie <i>Deodhar 2021</i>	119
Tabela 33. Zgony; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	119
Tabela 34. Najczęstsze AEs; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	120
Tabela 35. Najczęstsze AEs, ocena w 48 tyg.; TOF 5 vs PBO; badanie <i>Deodhar 2021</i>	124
Tabela 36. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi), ocena w 16 tyg.; TOF 5 vs PBO; badanie <i>Deodhar 2021</i>	124
Tabela 37. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi), ocena do 48 tyg.; TOF 5 vs PBO, badanie <i>Deodhar 2021</i>	125
Tabela 38. Parametry laboratoryjne; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	126
Tabela 39. Parametry laboratoryjne, ocena w 48 tyg.; TOF 5 vs PBO, badanie <i>Deodhar 2021</i>	127
Tabela 40. [REDACTED].....	128
Tabela 41. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.....	138
Tabela 42. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego; badania: <i>Deodhar 2021</i> , <i>van der Heijde 2017</i> , <i>SELECT-AXIS 1</i> , <i>ASCEND</i> , <i>ASSERT</i> , <i>ATLAS</i> , <i>Bao 2014</i> , <i>Barkham 2010</i> , <i>Braun 2002</i> , <i>Calin 2004</i> ,	

<i>Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	141
Tabela 43. Procedury randomizacji oraz utrzymywania zaślepienia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	147
Tabela 44. Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	154
Tabela 45. Okres obserwacji oraz zasady zmiany interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	157
Tabela 46. Okres odcięcia danych dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	161
Tabela 47. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	165
Tabela 48. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego– kryteria ogólne, oceniana jednostka chorobowa oraz inne choroby autoimmunologiczne/zapalne; badania <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	178
Tabela 49. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego– inne choroby i schorzenia towarzyszące, parametry laboratoryjne, antykoncepcja, ciąża i laktacja/karmienie piersią; badania <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	184
Tabela 50. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – wcześniejsze leczenie; badania <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010,</i>	

<i>Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	204
Tabela 51. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (wiek, liczba mężczyzn, rasa biała, waga, BMI, CRP i OB); badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	219
Tabela 52. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (BASDAI, BASFI, ocena stanu zapalnego, BASMI, MRI, ocena bólu pleców); badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	223
Tabela 53. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (ASQoL, HAQ, SF-36 PCS, SF-36 MCS, objawy autozapalne pozastawowe w wywiadzie, choroby współistniejące); badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	228
Tabela 54. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (wcześniejsze leczenie, dodatkowe leczenie, wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF, dodatni wynik HLA-B27, średnia GADA – ocena pacjenta, średnie GADA – ocena lekarza); badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	237
Tabela 55. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	246
Tabela 56. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (zmodyfikowany test Schobera, rozszerzenia klatki piersiowej, ASDAS, ASDAS-CRP, dobra odpowiedź na wcześniejsze leczenie NLPZ, odsetek chorych z całkowitą ankylozą kręgosłupa, JSEQ); badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	250
Tabela 57. Zestawienie kryteriów włączenia w proponowanym programie lekowym oraz kryteriów włączenia i wykluczenia oraz charakterystyk dot. aktywności choroby w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010,</i>	

<i>Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, COAST W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	267
Tabela 58. Zalecana droga podania oraz dawkowanie wnioskowanej interwencji oraz komparatorów wraz z określeniem punktu oceny odpowiedzi na leczenie na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych.....	273
Tabela 59. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji i czasu leczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	279
Tabela 60. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis modyfikacji leczenia, leczenia dodatkowego oraz warunków przerwania i/lub zakończenia leczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	290
Tabela 61. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS20, populacja ogółem. ...	302
Tabela 62. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS20, populacja ogółem.	303
Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS20, populacja ogółem.	305
Tabela 64. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS20, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	306
Tabela 65. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS20, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	307
Tabela 66. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS20, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	309
Tabela 67. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS20, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	310
Tabela 68. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS20, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	311
Tabela 69. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS20, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.....	312
Tabela 70. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS40, populacja ogółem. ...	313
Tabela 71. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS40, populacja ogółem.	315
Tabela 72. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS40, populacja ogółem.	317
Tabela 73. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS40, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	318
Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS40, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	319
Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS40, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	321

Tabela 76. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS40, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	323
Tabela 77. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS40, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	323
Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS40, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.....	324
Tabela 79. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, populacja ogółem...	325
Tabela 80. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, populacja ogółem.	326
Tabela 81. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS5/6, populacja ogółem.....	327
Tabela 82. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	328
Tabela 83. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	328
Tabela 84. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS5/6, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	330
Tabela 85. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	331
Tabela 86. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	332
Tabela 87. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASAS5/6, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.....	333
Tabela 88. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASDAI50, populacja ogółem.	334
Tabela 89. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI50, populacja ogółem.	335
Tabela 90. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASDAI50, populacja ogółem.	337
Tabela 91. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASDAI50, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	338
Tabela 92. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI50, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	339
Tabela 93. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASDAI50, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	341
Tabela 94. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASDAI50, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	342
Tabela 95. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI50, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	343
Tabela 96. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASDAI50, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.....	344
Tabela 97. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASAS20.	345
Tabela 98. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI, populacja ogółem.	346
Tabela 99. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASDAI, populacja ogółem.....	348

Tabela 100. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASDAI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	349
Tabela 101. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	350
Tabela 102. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASDAI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	352
Tabela 103. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASDAI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.....	353
Tabela 104. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.....	354
Tabela 105. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASDAI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.....	355
Tabela 106. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASFI, populacja ogółem.....	356
Tabela 107. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASFI, populacja ogółem.....	358
Tabela 108. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASFI, populacja ogółem.....	360
Tabela 109. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASFI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	361
Tabela 110. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASFI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	362
Tabela 111. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASFI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	364
Tabela 112. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASFI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.....	365
Tabela 113. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASFI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.....	366
Tabela 114. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASFI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.....	367
Tabela 115. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASMI.....	368
Tabela 116. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASMI, populacja ogółem.....	369
Tabela 117. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASMI, populacja ogółem.....	371
Tabela 118. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena BASMI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	372
Tabela 119. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASMI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	373
Tabela 120. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena BASMI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	375
Tabela 121. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASDAS.....	377
Tabela 122. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASDAS, populacja ogółem.....	377
Tabela 123. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASDAS, populacja ogółem.....	379

Tabela 124. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASDAS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	380
Tabela 125. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASDAS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	380
Tabela 126. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASDAS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	382
Tabela 127. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASDAS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	383
Tabela 128. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASDAS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	384
Tabela 129. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASDAS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.....	385
Tabela 130. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP.	386
Tabela 131. Wyniki porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, populacja ogółem.	387
Tabela 132. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena CRP/hsCRP, populacja ogółem.	389
Tabela 133. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	390
Tabela 134. Wyniki porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	391
Tabela 135. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena CRP/hsCRP, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	393
Tabela 136. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	394
Tabela 137. Wyniki porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	395
Tabela 138. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena CRP/hsCRP, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	396
Tabela 139. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASQoL.	397
Tabela 140. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASQoL, populacja ogółem.....	398
Tabela 141. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASQoL, populacja ogółem.....	399
Tabela 142. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASQoL, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	400
Tabela 143. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASQoL, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	400
Tabela 144. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASQoL, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	401
Tabela 145. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ASQoL, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	402
Tabela 146. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASQoL, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	403

Tabela 147. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ASQoL, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.....	404
Tabela 148. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS.	405
Tabela 149. Wyniki porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, populacja ogółem.	406
Tabela 150. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena SF-36 PCS, populacja ogółem.	408
Tabela 151. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	409
Tabela 152. Wyniki porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	410
Tabela 153. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena SF-36 PCS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	412
Tabela 154. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	413
Tabela 155. Wyniki porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	414
Tabela 156. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena SF-36 PCS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	415
Tabela 157. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs.	416
Tabela 158. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs, populacja ogółem.	417
Tabela 159. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs, populacja ogółem.	418
Tabela 160. Dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia SAEs.....	419
Tabela 161. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia SAEs, populacja ogółem.	420
Tabela 162. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ryzyka wystąpienia SAEs, populacja ogółem.	421
Tabela 163. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – tofacytynib vs pozostałe komparatory.....	422
Tabela 164. Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących leczenie produktem Xeljanz (<i>ChPL Xeljanz 2022</i>).	427
Tabela 165. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>Deodhar 2021</i>	462
Tabela 166. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>van der Heijde 2017</i>	463
Tabela 167. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>SELECT-AXIS 1</i>	465
Tabela 168. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>ASCEND</i>	467
Tabela 169. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>ASSERT</i>	469
Tabela 170. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>ATLAS</i>	471
Tabela 171. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>Bao 2014</i>	472
Tabela 172. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>Barkham 2010</i>	474

Tabela 173. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>Braun 2002</i>	476
Tabela 174. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>Calin 2004</i>	478
Tabela 175. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>Enbrel AS</i>	479
Tabela 176. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>van der Heijde 2006a</i>	481
Tabela 177. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>Giardina 2010</i>	483
Tabela 178. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>GO-RAISE</i>	484
Tabela 179. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>Gorman 2002</i>	486
Tabela 180. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>Hu 2012</i>	488
Tabela 181. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>Huang 2014</i>	489
Tabela 182. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>Lambert 2007</i>	491
Tabela 183. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>RAPID-axSpA</i>	493
Tabela 184. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>COAST-V</i>	495
Tabela 185. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>COAST-W</i>	496
Tabela 186. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>MEASURE 2</i>	498
Tabela 187. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>MEASURE 4</i>	500
Tabela 188.	502
Tabela 189. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	504
Tabela 190. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	506
Tabela 191. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	507
Tabela 192. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	507
Tabela 193. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	508
Tabela 194. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	508
Tabela 195. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	508
Tabela 196. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	509
Tabela 197. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	509
Tabela 198. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	511
Tabela 199. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	512
Tabela 200. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	515
Tabela 201. Sposób oceny punktów końcowych wyznaczanych wg narzędzia opracowanego przez <i>The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)</i> (<i>Sieper 2009, Landewé 2015, Deodhar 2021</i>).	520
Tabela 202. Kwestionariusz oceny jakości życia FACIT-F (wersja polska).	523

Tabela 203. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	526
Tabela 204. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	533
Tabela 205. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	533
Tabela 206. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	533
Tabela 207. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w aktualizacji metaanalizy sieciowej: MEDLINE przez PubMed.	534
Tabela 208. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	534
Tabela 209. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	535
Tabela 210. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Deodhar 2021</i>	536
Tabela 211. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>van der Heijde 2017</i>	544

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	39
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i> ; TOF 5 vs PBO.....	45
Wykres 3. Odpowiedź na leczenie ASDAS20 – metaanaliza danych z badań <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	71
Wykres 4. Odpowiedź na leczenia ASDAS40 – metaanaliza danych z badań <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	73
Wykres 5. Średnia zmiana komponentów ASAS (PtGA, ból pleców, BASFI, porannej sztywności) – metaanaliza danych z badań <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	74
Wykres 6. Odsetek chorych z remisją częściową wg ASAS oraz odpowiedzią ASAS 5/6 – metaanaliza danych z badań <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	75
Wykres 7. Średnia zmiana wyniku ASDAS i stężenia hsCRP – metaanaliza danych z badań <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	79
Wykres 8. Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą ASDAS, znaczącą poprawą ASDAS, niską aktywnością choroby wg ASDAS, nieaktywną chorobą wg ASDAS – metaanaliza danych z badań <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	80
Wykres 9. Odpowiedź BASDAI 50 – metaanaliza danych z badań <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	83
Wykres 10. Średnia zmiana wyniku BASDAI – metaanaliza danych z badań <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	83
Wykres 11. Średnia zmiana wyniku SPARCC (ocena stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa), średnia zmiana rozszerzenia klatki piersiowej – wyniki badania <i>van der Heijde 2017</i>	85
Wykres 12. Poszczególne rodzaje odpowiedzi ASAS i ASDAS w podgrupach chorych uzyskujących lub nie MIC dla wyniku SPARCC, ocena stawów biodrowo-krzyżowych i ocena kręgosłupa – wyniki badania <i>van der Heijde 2017</i> (publikacja <i>Maksymowych 2018</i>).	89
Wykres 13. Remisja lub jej brak wg SPARCC, ocena stawów biodrowo-krzyżowych i ocena kręgosłupa, u chorych uzyskujących nieaktywną chorobę wg ASDAS – wyniki badania <i>van der Heijde 2017</i> (publikacja <i>Maksymowych 2018</i>).	90
Wykres 14. Średnia zmiana wyniku ASDAS, BASDAI, BASFI i całkowitego bólu pleców u chorych z obecną lub nie minimalną istotną zmianą wyniku SPARCC w ocenie stawów krzyżowo-biodrowych i ocenie kręgosłupa – wyniki badania <i>van der Heijde 2017</i> (publikacja <i>Maksymowych 2018</i>).	92
Wykres 15. Średnia zmiana wyniku BASMI, MASES, SJC(44) – metaanaliza danych z badań <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	94
Wykres 16. Średnia zmiana wyniku SF-36 – metaanaliza danych z badań <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	100
Wykres 17. Średnia zmiana wyniku FACIT-F – metaanaliza danych z badań <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	101
Wykres 18. Średnia zmiana wyniku ASQoL – metaanaliza danych z badań <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i>	102

Wykres 19. Średnia zmiana wyniku EQ-5D – metaanaliza danych z badań <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i> .	104
Wykres 20. Średnia zmiana wyniku EQ-VAS – wyniki badania <i>Deodhar 2021</i> .	104
Wykres 21. Średnia zmiana wyniku WPAI – metaanaliza danych z badań <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i> .	106
Wykres 22. Średnia zmiana wyniku SF-36v2, domeny oceniającej ból ciała – wyniki badania <i>van der Heijde 2017</i> .	108
Wykres 23. Średnia zmiana wyniku EQ-5D Ból/Dyskomfort, wyników składowych BASDAI oceniających całkowity ból pleców, nocny ból kręgosłupa, całkowity ból kręgosłupa – wyniki badań <i>van der Heijde 2017</i> i <i>Deodhar 2021</i> .	108
Wykres 24. Średnia zmiana wyniku oceny zmęczenia za pomocą FACIT-F i BASDAI (Q1) – wyniki badania <i>Deodhar 2021</i> .	110
Wykres 25. Metaanaliza ryzyka względnego wystąpienia AEs ogółem; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i> .	114
Wykres 26. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs ogółem; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i> .	114
Wykres 27. Metaanaliza ryzyka względnego wystąpienia SAEs ogółem; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i> .	115
Wykres 28. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia SAEs ogółem; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i> .	116
Wykres 29. Metaanaliza ryzyka względnego wystąpienia przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu AEs; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i> .	118
Wykres 30. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu AEs; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i> .	118
Wykres 31. Metaanaliza ryzyka względnego wystąpienia najczęstszych AEs; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i> .	122
Wykres 32. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia najczęstszych AEs; TOF 5 vs PBO; badania <i>Deodhar 2021</i> i <i>van der Heijde 2017</i> .	123
Wykres 33. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych – centralna metaanaliza sieciowa.	130
Wykres 34. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w aktualizacji przeglądu systematycznego dla metaanalizy sieciowej (NMA).	132
Wykres 35. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.	135
Wykres 36. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek pacjentów, którzy ukończyli okres leczenia z zaślepieniem, badania: <i>Deodhar 2021</i> , <i>van der Heijde 2017</i> , <i>SELECT-AXIS 1</i> , <i>ASCEND</i> , <i>ASSERT</i> , <i>ATLAS</i> , <i>Bao 2014</i> , <i>Barkham 2010</i> , <i>Braun 2002</i> , <i>Calin 2004</i> , <i>Enbrel AS</i> , <i>van der Heijde 2006a</i> , <i>Giardina 2010</i> , <i>GO-RAISE</i> , <i>Gorman 2002</i> , <i>Hu 2012</i> , <i>Huang 2014</i> , <i>Lambert 2007</i> , <i>RAPID-axSpA</i> , <i>COAST-V</i> , <i>MEASURE 2</i> , <i>MEASURE 4</i> , <i>MEASURE 5</i> .	172

Wykres 37. Ocena RoB 2 w badaniach włączonych do porównania pośredniego, badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.</i>	173
Wykres 38. Ryzyko błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego, badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COAST-V, COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.</i>	174
Wykres 39. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – liczba ocenianych pacjentów; badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.</i>	255
Wykres 40. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średni wiek pacjentów [lata]; badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.</i>	256
Wykres 41. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek mężczyzn; badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.</i>	257
Wykres 42. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnie BASDAI; badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.</i>	258
Wykres 43. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnie BASFI; badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.</i>	259
Wykres 44. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnie BASMI; badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.</i>	260
Wykres 45. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnie PtGA; badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5.</i>	261

Wykres 46. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek chorych z TNFi-IR/bLMPCh-IR; badania: <i>Deodhar 2021, van der Heijde 2017, SELECT-AXIS 1, ASCEND, ASSERT, ATLAS, Bao 2014, Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, Enbrel AS, van der Heijde 2006a, Giardina 2010, GO-RAISE, Gorman 2002, Hu 2012, Huang 2014, Lambert 2007, RAPID-axSpA, COST-V, MEASURE 2, MEASURE 4, MEASURE 5</i>	262
Wykres 47. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASAS20, populacja ogółem.	301
Wykres 48. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS20, populacja ogółem.....	304
Wykres 49. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS20, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	308
Wykres 50. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASAS20, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	310
Wykres 51. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS20, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	312
Wykres 52. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASAS40, populacja ogółem.	313
Wykres 53. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS40, populacja ogółem.....	316
Wykres 54. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS40, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	320
Wykres 55. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASAS40, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	322
Wykres 56. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS40, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	324
Wykres 57. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASAS5/6, populacja ogółem.	325
Wykres 58. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, populacja ogółem.	327
Wykres 59. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.....	329
Wykres 60. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASAS5/6, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	331
Wykres 61. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS5/6, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	332
Wykres 62. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena BASDAI50, populacja ogółem.	334
Wykres 63. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASAS20, populacja ogółem.....	336
Wykres 64. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI50, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	340
Wykres 65. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena BASDAI50, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	342
Wykres 66. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI50, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	343
Wykres 67. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena BASDAI, populacja ogółem.	344
Wykres 68. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI, populacja ogółem.	347
Wykres 69. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	351

Wykres 70. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena BASDAI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	353
Wykres 71. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASDAI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	355
Wykres 72. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena BASFI, populacja ogółem.	356
Wykres 73. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASFI, populacja ogółem.	358
Wykres 74. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASFI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	363
Wykres 75. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena BASFI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	365
Wykres 76. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASFI, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	366
Wykres 77. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena BASMI, populacja ogółem.	367
Wykres 78. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASMI, populacja ogółem.	370
Wykres 79. Wyniki porównania pośredniego: ocena BASMI, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	374
Wykres 80. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASDAS, populacja ogółem.	376
Wykres 81. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASDAS, populacja ogółem.	378
Wykres 82. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASDAS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	381
Wykres 83. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASDAS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	383
Wykres 84. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASDAS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	384
Wykres 85. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena CRP/hsCRP, populacja ogółem.	386
Wykres 86. Wyniki porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, populacja ogółem.	388
Wykres 87. Wyniki porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	392
Wykres 88. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena CRP/hsCRP, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	394
Wykres 89. Wyniki porównania pośredniego: ocena CRP/hsCRP, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	395
Wykres 90. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASQoL, populacja ogółem.	397
Wykres 91. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASQoL, populacja ogółem.	399
Wykres 92. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASQoL, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	401
Wykres 93. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ASQoL, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	402
Wykres 94. Wyniki porównania pośredniego: ocena ASQoL, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	403
Wykres 95. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena SF-36 PCS, populacja ogółem.	405
Wykres 96. Wyniki porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, populacja ogółem.	407

Wykres 97. Wyniki porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	411
Wykres 98. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena SF-36 PCS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	413
Wykres 99. Wyniki porównania pośredniego: ocena SF-36 PCS, chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPChS/TNFi.	414
Wykres 100. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs, populacja ogółem.	416
Wykres 101. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs, populacja ogółem.	418
Wykres 102. Sieć zależności obserwowana w porównaniu pośrednim: ocena ryzyka wystąpienia SAEs, populacja ogółem.	419
Wykres 103. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia SAEs, populacja ogółem.	421

Piśmiennictwo

- ChPL Xeljanz 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz - 07/04/2022 Xeljanz - EMEA/H/C/004214 - II/0046 z dnia 24.05.2022 r. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.06.2022 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- AOTMiT RPT 255/2019** Sulfalazyna we wskazaniu: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem stawów obwodowych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr.: OT.4320.30.2019. Data ukończenia: 30 października 2019 r.
Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/255/RPT/OT.4320.30.2019_Sulfasalazyna.pdf
Data ostatniego dostępu: 01.02.2022 r.
- APD Aestimo 2022** Analiza problemu decyzyjnego: Analiza Problemu Decyzyjnego Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca. Aestimo, Kraków 2022.
- AWA Taltz 2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (iksekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M45)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.37.2021. Data ukończenia: 30 września 2021 r. Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/112/AWA/112_AWA_4231_37_2021_Taltz_BIP_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.01.2022 r.
- Baeten 2015** Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(26):2534-2548
- Bao 2014** Bao C, Huang F, Khan MA, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology*. 2014;53(9):1654-1663
- Barkham 2010** Barkham N, Coates LC, Keen H, et al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(11):1926-1928
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Braun 2002** Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9313):1187-1193
- Braun 2011** Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1543-1551
- Calin 2004** Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1594-1600
- Chandran 2007** Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):936-9.

- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Davis 2003** Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3230-3236
- Deodhar 2019** Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis and Rheumatology.* 2019;71(4):599-611
- Deodhar 2020** Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, Spin P, Kafka S, Nair S, Gensler L. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2020; 39(8):2307-2315
- Deodhar 2021** Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, Wang L, Wu J, Menon S, Wang C, Dina O, Fallon L, Kanik KS, van der Heijde . Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(8):1004-1013
- Deodhar 2021** Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, Wang L, Wu J, Menon S, Wang C, Dina O, Fallon L, Kanik KS, van der Heijde . Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(8):1004-1013
- Dias 2016** Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012 Apr Available from: <http://www.nicesdu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%20Mar2013.pdf>. Published online January 1, 2011, last updated: September 2016.
- EMA 2022** European Medicines Agency. EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots>
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- EudraVigilance 2022** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- FDA 2021** FDA. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- FDA 2022a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- Giardina 2010** Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2010;30(11):1437-1440

- Golicki 2010** Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010;13(2):289-97.
- Gorman 2002** Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 2002;346(18):1349-1356
- Haglund 2013** Haglund E, Bremander A, Bergman S, Jacobsson LT, Petersson IF. Work productivity in a population-based cohort of patients with spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(9):1708-14.
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996-1003.
- Heuft-Dorenbosch 2003** Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, Dougados M, van der Heijde D. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):127-32.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hu 2002** Hu Z, Xu M, Li Q, et al. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2012;15(4):358-365
- Huang 2014** Huang F, Gu J, Zhu P, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):587-594
- Huang 2020** Huang F, Sun F, Wan W-G, et al. 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. *Chinese medical journal*. 2020;133(21):2521-2531
- Inman 2008** Inman RD, Davis Jr JC, Heijde DVD, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;58(11):3402-3412
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kivitz 2018** Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, et al. Efficacy and safety of secukinumab 150 mg with and without loading regimen in ankylosing spondylitis: 104-week results from MEASURE 4 study. *Rheumatology and therapy*. 2018;5(2):447-462
- Korkosz 2014** Korkosz M. Skład rozbieżność pomiędzy wynikami wskaźników ASDAS i BASDAI? Dostępne on-line: <https://www.mp.pl/reumatologia/ekspert/110315,skad-rozbieznosc-pomiedzy-wynikami-wskaznikow-asdas-i-basdai>. Data dostępu: 07.06.22.
- Lambert 2007** Lambert RG, Salonen D, Rahman P, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2007;56(12):4005-4014
- Landewé 2014** Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):39-47
- Landewé 2015** Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Jul;17(7):47.

- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23(20):3105-3124.
- Maksymowych 2018** Maksymowych WP, van der Heijde D, Baraliakos X, Deodhar A, Sherlock SP, Li D, Fleishaker D, Hendriks T, Kanik K. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(8):1390-1399
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- MZ 08/01/2021** 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
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- NMA Pfizer 2021** Network Meta-Analysis in Ankylosing Spondylitis; Final (November 10, 2021).
- Ogdie 2020** Ogdie A, de Vlam K, McInnes IB, Mease PJ, Baer P, Lukic T, Gruben D, Kwok K, Wang C, Hsu MA, Maniccia . Efficacy of tofacitinib in reducing pain in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *RMD Open* 2020; 6(1)
- PRAC 2019** EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/restrictions-use-xeljanz-while-ema-reviews-risk-blood-clots-lungs>
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- PRAC 2021** EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-march-2021>
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- PRAC 2022** EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-february-2022>.
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- PTR 2022** Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dn. 31.01.2022 r. dot. dostępności innowacyjnych terapii dla pacjentów z chorobami reumatycznymi. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.reumatologia.ptr.net.pl/?stanowisko-polskiego-towarzystwa-reumatologicznego-z-dn-31012022-r-dot-dostepnosci-innowacyjnych-terapii-dla-pacjentow-z-chorobami-reumatycznymi>. Data ostatniego dostępu: 31.05.2022 r.
- Rücker 2015** Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Medical Research Methodology.* 2015;15(1):58. doi:10.1186/s12874-015-0060-8

- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sieper 2009** Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
- Sieper 2017** Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):571-592
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Tylka 2009** Tylka J, Piotrowicz K. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. *Kardiol Pol* 2009; 67: 1166-1169.
- Ungprasert 2017** Ungprasert P, Erwin PJ, Koster M. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2017; 36(7):1569-1577
- Urata 2021** Urata Y. Interpretation of network meta-analyses of the efficacy of rheumatoid arthritis drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. n/a(n/a). doi:10.1111/jcpt.13379
- URPL 2022** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.urpl.gov.pl/pl/search/node/xeljanz>
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- URPL 2022a** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.urpl.gov.pl/pl/xeljanz-tofacytynib-zwi%C4%99kszone-ryzyko-zatorowo%C5%9Bci-p%C5%82ucnej-oraz-%C5%9Bmier-telno%C5%9Bci-u-pacjent%C3%B3w-z>
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- URPL 2022b** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.urpl.gov.pl/pl/xeljanz-tofacytynib-ograniczenie-stosowania-dawki-10-mg-dwa-razy-na-dob%C4%99-u-pacjent%C3%B3w-ze-0>
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- URPL 2022c** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-19-listopada-2019-r-w-sprawie-potwierdza-przez-europejsk%C4%85-agencj%C4%99>
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- URPL 2022d** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.urpl.gov.pl/pl/xeljanz-tofacytynib-zwi%C4%99kszone-ryzyko-powa%C5%BCnych-zdarze%C5%84-niepo%C5%BC%C4%85danych-ze-strony-uk%C5%82adu-sercowo>
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- URPL 2022e** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.urpl.gov.pl/pl/xeljanz-tofacytynib->

- zwi%C4%99kszone-ryzyko-powa%C5%BCnych-zdarze%C5%84-niepo%C5%BC%C4%85da-nych-ze-strony-uk%C5%82adu-sercowo-0
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- Valkenhoef 2021** Gert van Valkenhoef and Joel Kuiper (2021). gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods. R package version 1.0-1. <https://CRAN.R-project.org/package=gemtc>
- van der Heijde 2005** van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):582-591
- van der Heijde 2006** van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2136-2146
- van der Heijde 2006a** van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2006;65(12):1572-1577
- Van der Heijde 2017** van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, Li D, Menon S, Kanik K. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(8):1340-1347
- Van der Heijde 2017** van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, Li D, Menon S, Kanik K. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(8):1340-1347
- van der Heijde 2018** van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. 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. *Lancet.* 2018;392(10163):2441-2451
- Van der Heijde 2019** van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. 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;394(10214):2108-2117
- VigiAccess 2022** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- Walters 2005** Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res.* 2005;14(6):1523-32.
- Ware 2001** Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3130-9.
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Zahiroglu 2014** Zahiroglu Y, Ulus Y, Akyol Y, Tander B, Durmus D, Bilgici A, Kuru O. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) enthesitis index in Turkish patients with ankylosing spondylitis: relationship with disease activity and quality of life. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(2):173-80.
- Zimmermann-Górska 2021** Zimmermann-Górska I. 1. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. W: Interna Szczeklika. VII. Choroby reumatyczne. E. Zapalenia stawów z zajęciem stawów kręgosłupa. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021: 2125-2131.