

Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych

Analiza kliniczna



Warszawa
grudzień 2014

Autorzy raportu:

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 17B

02-676 Warszawa

tel. +48 (22) 335 61 00

fax +48 (22) 335 61 11

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 17B, 02-676 Warszawa

tel. +48 (22) 335 61 00

fax +48 (22) 335 61 11

Cytowanie:

[REDACTED] Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2014.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu (Enbrel®, Pfizer Limited) w leczeniu dorosłych z ciężką postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-axSpA), z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne. [REDACTED]

Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje oraz aktualny stan finansowania technologii w tym wskazaniu w Polsce, jako komparator dla etanerceptu przyjęto placebo oraz stosowanie innych leków z grupy TNF- α , które mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu nr-axSpA (adalimumab i certolizumab pegol).

Metody

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

Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących etanercept z wybranymi komparatorami, a w przypadku ich braku – badań umożliwiających porównanie pośrednie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 9 października 2014 r. (13 października 2014 r. w przypadku bazy CRD) zidentyfikowano 4 opublikowane randomizowane badania kliniczne (6 publikacji) spełniające kryteria włączenia do przeglądu: Dougados 2014 (etanercept w porównaniu z placebo, N=215), ABILITY-1 (adalimumab w porównaniu z placebo, N=185), Haibel 2008 (adalimumab w porównaniu z placebo, N=46) oraz RAPID-axSpA (certolizumab pegol 200 mg/2 tyg. i 400 mg/4 tyg. w porównaniu z placebo, N=147 chorych w docelowej populacji chorych). Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących etanercept z dwoma innymi inhibitorami TNF- α zarejestrowanymi w analizowanym wskazaniu, tj. adalimumabem i certolizumabem pegol, stąd wykorzystano porównanie pośrednie leków z etanerceptem metodą Buchera.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu w porównaniu z placebo u dorosłych chorych z ciężką postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne, w oparciu o randomizowane badanie kliniczne Dougados 2014 (porównanie bezpośrednie), po 12 tygodniach fazy właściwej badania, wykazała:

[Redacted text block]

- dla analizy skuteczności (pełna populacja):
 - **odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS40 wg EMA 2005** (pierwszorzędowy punkt końcowy) i **wg EMA 2009** był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż w grupie placebo (odpowiednio: RR=2,06 [95%CI: 1,23; 3,45], p=0,006; RD=0,17 [95%CI: 0,05; 0,28], p=0,004; NNT_{12tyg.}=6 [95%CI: 4; 20] oraz RR=2,25 [95%CI: 1,33; 3,81], p=0,003; RD=0,19 [95%CI: 0,07; 0,30], p=0,001; NNT_{12tyg.}=6 [95%CI: 4; 15]);
 - **odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 wg EMA 2009** był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż w grupie placebo (RR=1,45 [95%CI: 1,06; 1,98], p=0,02; RD=0,16 [95%CI: 0,03; 0,29], p=0,02; NNT_{12tyg.}=7 [95%CI: 4; 34]);
 - **odsetek chorych z ASDAS ID** (ang. *ASDAS inactive disease*, tj. nieaktywną postacią choroby) był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż w grupie placebo (RR=2,29 [95%CI: 1,43; 3,68], p=0,0005; RD=0,23 [95%CI: 0,11; 0,34], p=0,0002; NNT_{12tyg.}= 5 [95%CI: 3; 10]);
 - **odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50** był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż placebo (RR=1,84 [95%CI: 1,23; 2,74], p=0,003; RD=0,20 [95%CI: 0,08; 0,32], p=0,002; NNT_{12tyg.}=5 [95%CI: 4; 13]);
 - zmniejszenie **oceny aktywności choroby w skali ASDAS** oraz zmniejszenie **oceny aktywności choroby w skali BASDAI** było istotnie statystycznie większe

- w grupie etanerceptu niż w grupie placebo (odpowiednio: -1,1 pkt. vs -0,5 pkt., $p < 0,001$, wyniki ANCOVA* oraz -2,0 pkt. vs -1,3 pkt., $p = 0,019$, wyniki ANCOVA);
- zmniejszenie **wskaźnika oceny funkcjonowania w skali BASFI** (zmiana korzystna) było istotnie statystycznie większe w grupie etanerceptu niż w grupie placebo (-1,4 pkt. vs -0,8 pkt., $p = 0,016$, wyniki ANCOVA);
 - zmniejszenie **wskaźnika ruchomości kręgosłupa w skali BASMI** (zmiana korzystna) było zbliżone w grupie etanerceptu i w grupie placebo (-0,3 pkt. vs -0,3 pkt., $p = ns$, wyniki ANCOVA);
 - zmniejszenie **stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP) we krwi** było istotnie statystycznie większe w grupie etanerceptu niż w grupie placebo (-3,0 mg/l vs 0,1 mg/l, $p = 0,004$, wyniki ANCOVA);
 - po dodatkowych 12 tygodniach fazy otwartej w grupie chorych kontynuujących leczenie etanerceptem obserwowano dalszą poprawę w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych;
 - w grupie chorych pierwotnie randomizowanych do grupy placebo, którzy rozpoczęli leczenia etanerceptem, po zakończeniu fazy właściwej badania obserwowano poprawę w zakresie większości ocenianych punktów końcowych zbliżoną do poprawy obserwowanej w grupie leczonej etanerceptem;
- **dla analizy bezpieczeństwa (pełna populacja):**
 - odsetki chorych, u których wystąpiły **zdarzenia niepożądane**, w tym **ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia**, były zbliżone w grupach chorych leczonych etanerceptem i placebo (odpowiednio: $RR = 1,26$ [95%CI: 0,97; 1,63], $p = 0,08$; $RD = 0,12$ [95%CI: -0,01; 0,25] $p = 0,08$; $RR = 1,02$ [95%CI: 0,15; 7,10], $p = ns$; $RD = -0,0003$ [95%CI: -0,03; 0,04], $p = ns$; $RR = 3,05$ [95%CI: 0,32; 28,92], $p = ns$; $RD = -0,02$ [95%CI: -0,02; 0,05], $p = ns$);
 - odsetek chorych, u których raportowano **zakażenia i ciężkie zakażenia** był porównywalny w grupie etanerceptu i w grupie placebo (odpowiednio: $RR = 1,12$ [95%CI: 0,50; 2,53], $p = ns$; $RD = 0,01$ [95%CI: -0,07; 0,09]; $RR = 0,34$ [95%CI: 0,01; 8,24], $p = ns$; $RD = -0,01$ [95%CI: -0,03; 0,02], $p = ns$).
 - po 24 tygodniach badania (w tym 12 tygodniach fazy otwartej) uzyskano mniejszy odsetek chorych, u których odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych, w grupie chorych kontynuujących leczenie etanerceptem niż w tygodniu 12 (odpowiednio: 35% i 63%); odsetek ten był również niższy niż w grupie chorych, u których wcześniej stosowano placebo (53% po 24 tygodniach badania); nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie badania, zakażeń oraz ciężkich zakażeń.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu w porównaniu z adalimumabem u dorosłych chorych z ciężką postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne, w oparciu o

* Wyniki modelu ANCOVA ze zmiennymi: stosowanym leczeniem, występowaniem zmian zapalnych w badaniu MRI i regionem geograficznym.

randomizowane badania kliniczne: Dougados 2014 dla etanerceptu oraz ABILITY-1 i Haibel-2008 dla adalimumabu (porównanie pośrednie) po 12 tygodniach wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**

- zblizony odsetek chorych stosujących etanercept i adalimumab osiągnął **odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS40 wg EMA 2009 i wg EMA 2005** (odpowiednio: RR=0,93 [95%CI: 0,43; 1,99], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,19; 0,15], p=ns oraz RR=0,47 [95%CI: 0,14; 1,63], p=ns; RD=-0,25 [95%CI: -0,53; 0,03], p=ns);
- zblizony odsetek chorych stosujących etanercept i adalimumab osiągnął podobną **odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS20[†]** (RR=0,78 [95%CI: 0,50; 1,23], p=ns; RD=-0,09 [95%CI: -0,27; 0,09], p=ns);
- odsetek chorych z **ASDAS ID**, tj. nieaktywną postacią choroby, był zblizony u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem (RR=0,40 [95%CI: 0,13; 1,25], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,12; 0,18], p=ns);
- zblizony odsetek chorych stosujących etanercept i adalimumab osiągnął **odpowiedź na leczenie wg kryteriów BASDAI 50** (RR=0,78 [95%CI: 0,42; 1,44], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,18; 0,14], p=ns);

- **dla analizy bezpieczeństwa:**

- odsetki chorych, u których wystąpiły **zdarzenia niepożądane**, w tym **ciężkie zdarzenia niepożądane** oraz **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia**, były zblizone w grupach chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem (odpowiednio: RR=1,27 [95%CI: 0,92; 1,75], p=ns; RD=0,13 [95%CI: -0,05; 0,31], p=ns; RR=0,33 [95%CI: 0,02; 6,47], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns i RR=1,50 [95%CI: 0,06; 39,58], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns).

Wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych w porównaniu pośrednim były zblizone. W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy etanerceptem i adalimumabem.

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w porównaniu z certolizumabem pegol u dorosłych chorych z ciężką postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne, w oparciu o randomizowane badania kliniczne: Dougados 2014 dla etanerceptu oraz RAPID-axSpA dla certolizumabu pegol po 12 tygodniach wykazała:

[†] porównywano ASAS20 wg EMA 2009 w badaniach Dougados 2014 i ABILITY-1 i ASAS20 wg EMA 2005 w badaniu Haibel 2008.

wyniki dla porównania etanerceptu z certolizumabem pegol w dawce 200 mg podawanej, co 2 tyg.:

- dla analizy skuteczności:

[REDACTED]

- zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i certolizumab pegol osiągnął **odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS40** (RR=0,75 [95%CI: 0,31; 1,81], p=ns; RD=-0,13 [95%CI: -0,34; 0,08], p=ns);
- zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i certolizumab pegol osiągnął **odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS20** (RR=0,99 [95%CI: 0,59; 1,66], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,26; 0,20], p=ns);
- zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i certolizumab pegol osiągnął podobną **odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ASDAS ID**, tj. nieaktywną postać choroby (RR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,23], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,25; 0,11], p=ns);
- zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i certolizumab pegol osiągnął **odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami BASDAI 50** (RR=0,59 [95%CI: 0,26; 1,31], p=ns; RD=-0,14 [95%CI: -0,36; 0,08], p=ns);
- u chorych stosujących etanercept obserwowano istotnie statystycznie mniejsze obniżenie **oceny aktywności choroby w skali ASDAS** niż w grupie osób leczonych certolizumabem pegol (MD=0,50 [95% CI: 0,01; 0,99], p<0,05; wynik na korzyść certolizumabu pegol);
- obserwowano zbliżoną redukcję **oceny aktywności choroby w skali BASDAI** w grupie leczonej etanerceptem i grupie leczonej certolizumabem pegol (MD=1,00 [95% CI: -0,17; 2,17], p=ns);
- w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie mniejsze obniżenie **wskaźnika oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI** niż w grupie leczonej certolizumabem pegol (MD=1,20 [95% CI: 0,17; 2,23], p<0,05; wynik na korzyść certolizumabu pegol);
- w grupie etanerceptu obserwowano mniejsze obniżenie **wskaźnika ruchomości kręgosłupa w skali BASMI** niż w grupie leczonej certolizumabem pegol MD=0,60 [95% CI: 0,06; 1,14], p<0,05; wynik na korzyść certolizumabu pegol);

- dla analizy bezpieczeństwa:

- nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa ze względu na brak oceny bezpieczeństwa w populacji chorych z docelowym wskazaniem w badaniu RAPID-axSpA;

wyniki dla porównania etanerceptu z certolizumabem pegol w dawce 400 mg podawanej, co 4 tyg.:

- dla analizy skuteczności:

- zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i certolizumab pegol osiągnął **odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS40** (RR=0,77 [95%CI: 0,32; 1,84], p=ns; RD=-0,12 [95%CI: -0,33; 0,09], p=ns);
- zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i certolizumab pegol osiągnął **odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS20** (RR=0,92 [95%CI: 0,56; 1,54], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,30; 0,16], p=ns);
- odsetek chorych z **ASDAS ID**, tj. nieaktywną postacią choroby, był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i certolizumabem pegol (RR=0,09 [95%CI: 0,01; 1,47], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,19; 0,15], p=ns);
- zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i certolizumab pegol osiągnął **odpowiedź na leczenie BASDAI 50** (RR=0,63 [95%CI: 0,28; 1,40], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,32; 0,10], p=ns);
- u chorych stosujących etanercept obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję **oceny aktywności choroby w skali ASDAS** niż w grupie osób leczonych certolizumabem pegol (MD=0,50 [95% CI: 0,01; 0,99], p<0,05; wynik na korzyść certolizumabu pegol);
- obserwowano zbliżoną redukcję **oceny aktywności choroby w skali BASDAI** w grupie leczonej etanerceptem i grupie leczonej certolizumabem pegol (MD=1,10 [-0,05; 2,25], p=ns);
- w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję **wskaźnika oceny funkcjonowania w skali BASFI** niż w grupie leczonej certolizumabem pegol (MD=1,20 [95% CI: 0,24; 2,16], p<0,05; wynik na korzyść certolizumabu pegol);
- w grupie etanerceptu obserwowano mniejszą redukcję **wskaźnika ruchomości kręgosłupa w skali BASMI** niż w grupie leczonej certolizumabem pegol (MD=0,60 [95% CI: 0,07; 1,13], p<0,05; wynik na korzyść certolizumabu pegol);
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
 - nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa ze względu na brak oceny bezpieczeństwa w populacji chorych z docelowym wskazaniem w badaniu RAPID-axSpA.

Wyniki dla większości analizowanych punktów końcowych w porównaniu pośrednim nie wskazują na istotne statystycznie różnice pomiędzy etanerceptem i certolizumabem pegol. Wyniki na korzyść certolizumabu pegol uzyskano w zakresie oceny aktywności choroby w skali ASDAS, oceny funkcjonowania w skali BASFI oraz oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. Jednakże, jedynie dla wskaźnika BASFI zaobserwowano różnicę istotną klinicznie. Minimalna istotna klinicznie różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt., a dla oceny aktywności w skali ASDAS 1,1 pkt. Nie odnaleziono wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. Należy jednak zauważyć, że uzyskane różnice są niewielkie (poza oceną w skali BASFI nie przekraczają 1 pkt., zakres skali

wynosi od 0 do 10-pkt.), a wyniki odnośnie odsetka odpowiedzi na leczenie, opisane powyżej, są zbliżone w grupach etanerceptu i certolizumabu pegol. Należy podkreślić fakt, że ocena skuteczności certolizumabu pegol u chorych z nr-axSpA stanowiła jedynie analizę dodatkową.

Wnioski

W populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych nieskutecznie leczonych NLPZ leczenie etanerceptem w dawce 50 mg/tyg. związane jest z poprawą w zakresie większości analizowanych punktów końcowych opierających się na uznanych klinicznie skalach oceny choroby.

Stosowanie etanerceptu jest związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej kryteriami: ASAS40, ASAS20 i BASDAI 50 oraz ASDAS ID tj. (nieaktywnej postaci choroby) u większego odsetka chorych niż w grupie placebo. Wykazano większe numeryczne różnice w częstości odpowiedzi ASAS40 pomiędzy grupą etanerceptu i grupą placebo uzyskiwane u pacjentów ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego oraz zmianami w badaniu MRI w porównaniu do pacjentów z normalnym stężeniem CRP oraz bez zmian w badaniu MRI. Należy jednak podkreślić, że test interakcji między grupami nie osiągnął istotności statystycznej, co powoduje, że należy ostrożnie wnioskować, że chorzy ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego najprawdopodobniej odniosą więcej korzyści ze stosowania etanerceptu.

Zaobserwowano także istotnie statystycznie większe zmniejszenie stężenia CRP we krwi oraz oceny aktywności choroby w skali ASDAS i skali BASDAI, a także istotnie statystycznie zmniejszenie oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI (zmiany korzystne) wśród chorych leczonych etanerceptem w porównaniu do przyjmujących placebo. Stosowanie etanerceptu związane było również z istotnie statystycznie większym zmniejszeniem całkowitego bólu pleców, poziomu sztywności porannej, liczby obrzękniętych stawów oraz oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI. Porównywalne wyniki dla obu grup uzyskano w zakresie zmniejszenia oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta, oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych wg MASES i oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI oraz liczby bolesnych stawów. Wśród parametrów indywidualnych jedynie bolesność stawów po 12 tyg. obserwacji była zbliżona w obu grupach.

Odsetki chorych, u których raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zakażeń i ciężkich zakażeń oraz wystąpienia podwyższonych stężeń aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz bilirubiny całkowitej) były zbliżone do obserwowanych w grupie placebo.

Wnioskowanie o skuteczności etanerceptu w porównaniu z innymi lekami biologicznymi zarejestrowanymi we wskazaniu „spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych” (adalimumabem i certolizumabem pegol), jest możliwe jedynie w oparciu o wyniki porównania pośredniego.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu w porównaniu z adalimumabem w populacji ogólnej w kontekście odpowiedzi na leczenie według kryteriów: ASAS40, ASAS20 i BASDAI 50 oraz ASDAS ID (tj. nieaktywnej postaci choroby). Obie terapie charakteryzują się podobnym profilem bezpieczeństwa w zakresie

występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wyniki porównania pośredniego etanerceptu i certolizumabu pegol w dawce 200 mg co 2 tygodnie oraz 400 mg co 4 tygodnie wskazują na zbliżoną skuteczność kliniczną analizowanych terapii odnośnie większości punktów końcowych (odsetków pacjentów osiagających kryteria: ASAS40, ASAS20 i BASDAI 50 oraz ASDAS ID, a także zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI). Istotną statycznie różnicę na korzyść certolizumabu pegol (w obu badanych dawkach) obserwowano w zakresie zmiany oceny aktywności w skali ASDAS, zmiany oceny funkcjonowania w skali BASFI oraz zmiany oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. Jedynie dla wskaźnika BASFI zaobserwowano różnicę istotną klinicznie (nie odnaleziono wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla indeksu BASMI). Uzyskane różnice są niewielkie (poza oceną w skali BASFI nie przekraczają 1 pkt., zakres skali wynosi od 0 do 10-pkt.). Ze względu na brak oceny bezpieczeństwa certolizumabu pegol w docelowej populacji chorych niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego bezpieczeństwa tych leków. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Należy zaznaczyć, że, możliwość wnioskowania na temat skuteczności etanerceptu w porównaniu z adalimumabem i certolizumabem pegol jest ograniczona z powodu zastosowania porównania pośredniego (brak badań bezpośrednio porównujących te leki w analizowanej populacji chorych; wykorzystanie placebo jako wspólnej referencji). Obniżenie jakości porównania pośredniego etanerceptu z certolizumabem pegol wynika również z małej liczebności populacji chorych leczonych certolizumabem pegol.

Jakość wszystkich analizowanych badań pierwotnych została oceniona na umiarkowaną (3 punkty w skali Jadad dla badań: Dougados 2014, ABILITY-1 i Haibel 2008) lub umiarkowanie niską (2 punkty dla RAPID-axSpA). Krytyczna ocena badań wynika z braku opisów metod zaślepienia i braku lub niewystarczającego opisu metod randomizacji pacjentów do poszczególnych grup we wszystkich badaniach oraz braku opisu chorych, którzy przegrali leczenie dla docelowej populacji w badaniu RAPID-axSpA.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych można wnioskować o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie etanerceptu u pacjentów z nr-axSpA. Jednakże, biorąc pod uwagę ograniczenia niniejszej analizy (głównie brak badań typu *head-to-head* dla etanerceptu i adalimumabu oraz etanerceptu i certolizumabu pegol), nie można jednoznacznie wnioskować na temat wyższości którejkolwiek z terapii biologicznych zarejestrowanych w docelowym wskazaniu.

Słowa kluczowe

etanercept, spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	12
Spis treści	13
Skróty i akronimy	17
1 Cel raportu	19
2 Analiza problemu decyzyjnego	20
2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	21
2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania	24
3 Metody	27
3.1 Kryteria selekcji	27
3.1.1 Kryteria włączenia	27
3.1.2 Kryteria wykluczenia	28
3.2 Źródła danych	29
3.3 Strategia wyszukiwania badań	30
3.4 Selekcja informacji	37
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych	37
3.6 Strategia ekstrakcji danych	38
3.7 Analiza statystyczna	38
4 Wyniki przeglądu systematycznego	39
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	39
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	40
4.2.1 Metody badań randomizowanych	46
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	50
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych	51
4.2.4 Charakterystyka populacji	56
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	60
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań	63
5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności	68
5.1 Etanercept versus placebo	70

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
5.1.2	Populacja ogólna 77
5.1.2.1	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 77
5.1.2.2	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 79
5.1.2.3	Odsetek chorych z ASDAS ID 80
5.1.2.4	Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50..... 80
5.1.2.5	Zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS 81
5.1.2.6	Zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI..... 82
5.1.2.7	Zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI..... 82
5.1.2.8	Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI..... 83
5.1.2.9	Zmiana stężenia CRP..... 83
5.1.2.10	Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta 84
5.1.2.11	Zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców..... 84
5.1.2.12	Zmiana poziomu sztywności porannej 85
5.1.2.13	Zmiana liczby obrzękniętych stawów 85
5.1.2.14	Zmiana liczby bolesnych stawów..... 86
5.1.2.15	Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych wg MASES 86
5.1.2.16	Zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI 87
5.1.2.17	Zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI 87
5.1.2.18	Wyniki z przedłużonej obserwacji 88
5.2	Etanercept versus adalimumab – porównanie pośrednie 91

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
5.2.2	Populacja ogólna 94
5.2.2.1	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40..... 94
5.2.2.2	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20..... 95
5.2.2.3	Odsetek chorych z ASDAS ID 95
5.2.2.4	Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50..... 96

5.3	Etanercept versus certolizumab pegol 200 mg co 2 tygodnie – porównanie pośrednie	96
<hr/>		
5.3.2	Populacja ogólna	98
5.3.2.1	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40.....	98
5.3.2.2	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20.....	98
5.3.2.3	Odsetek chorych z ASDAS ID	99
5.3.2.4	Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50.....	100
5.3.2.5	Zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS	100
5.3.2.6	Zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI.....	101
5.3.2.7	Zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI	101
5.3.2.8	Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI.....	101
5.3.2.9	Komentarz do wyników.....	102
5.4	Etanercept versus certolizumab pegol 400 mg co 4 tygodnie – porównanie pośrednie	102
<hr/>		
5.4.2	Populacja ogólna	104
5.4.2.1	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40.....	104
5.4.2.2	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20.....	104
5.4.2.3	Odsetek chorych z ASDAS ID	104
5.4.2.4	Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50.....	105
5.4.2.5	Zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS	105
5.4.2.6	Zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI.....	105
5.4.2.7	Zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI	106
5.4.2.8	Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI.....	106
5.4.2.9	Komentarz do wyników.....	107
6	Analiza kliniczna - ocena bezpieczeństwa	108
6.1	Etanercept versus placebo	110
6.1.1	Zdarzenia niepożądane.....	112
6.1.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane	112
6.1.3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.....	113
6.1.4	Zakażenia i ciężkie zakażenia.....	113

6.1.5	Pozostałe zdarzenia niepożądane	114
6.1.6	Wyniki z przedłużonej obserwacji.....	117
6.2	Etanercept versus adalimumab – porównanie pośrednie	120
6.2.1	Zdarzenia niepożądane.....	120
6.2.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane	121
6.2.3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.....	121
6.3	Etanercept versus certolizumab pegol 200 mg co 2 tygodnie – porównanie pośrednie	122
6.4	Etanercept versus certolizumab pegol 400 mg co 4 tygodnie – porównanie pośrednie	122
7	Ograniczenia.....	123
8	Dyskusja.....	127
9	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	133
10	Wnioski	141
11	Aneks.....	144
11.1	Metoda Buchera.....	144
11.2	Arkusz oceny badania wg Jadad.....	144
11.3	Spis badań włączonych do przeglądu	145
11.4	Spis badań wykluczonych z przeglądu	146
11.5	Skale użyte w badaniach	153
11.6	Krytyczna ocena badań.....	155
11.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	159
	Spis tabel.....	162
	Spis rycin	166
	Piśmiennictwo	168

Skróty i akronimy

ADA	adalimumab
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i>
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>
ASDAS ID	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, inactive disease</i>
axSpA	spondyloartropatia osiowa (ang. <i>axial spondyloarthritis</i>)
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
CZP	certolizumab pegol
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ETN	etanercept
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INF	infliksymab
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
MASES	<i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
Ni	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
Nk	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
nr-axSpa	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i>)
NRS	skala numeryczna oceny (ang. <i>Numerical Rating Scale</i>)

ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (<i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RTG	zdjęcie rentgenowskie
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard difference</i>)
SMD	standaryzowana średnia różnic (ang. <i>standardised mean difference</i>)
SpA	spondyloartropatia
SPARCC	<i>the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>
TNF- α	czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i>)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu (Enbrel®, Pfizer Limited; ETN) w leczeniu dorosłych z ciężką postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-axSpA), z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). [REDACTED]

Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje oraz aktualny stan finansowania technologii w tym wskazaniu w Polsce, jako komparator dla etanerceptu przyjęto placebo oraz stosowanie innych leków z grupy TNF- α , które mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu nr-axSpA, tj. adalimumabu (ADA) i certolizumabu pegol (CZP).

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących etanercept z wybranymi komparatorami poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*¹).

[REDACTED]

[REDACTED]

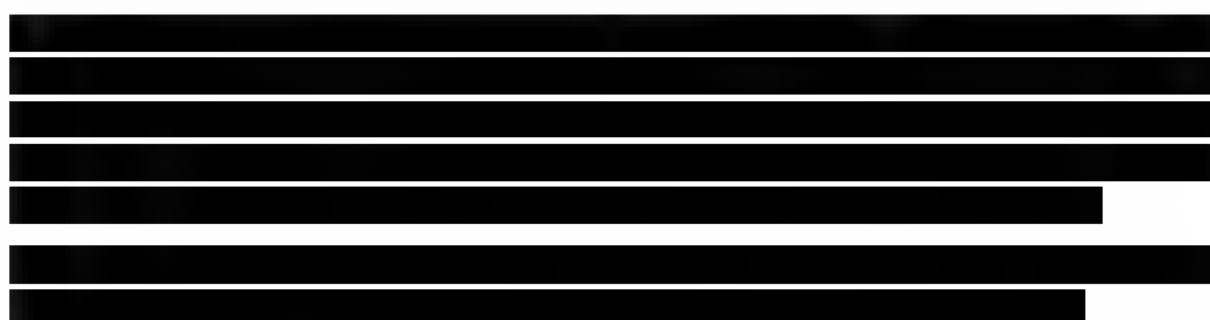
[REDACTED]

[REDACTED]

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*), przedstawiono w osobnym dokumencie - patrz *Analiza problemu decyzyjnego*¹.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu (Enbrel®, Pfizer Limited) w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).



Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu wg schematu PICO przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych, z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na NLPZ
subpopulacja (P1)	[Redacted]
interwencja (I)	etanercept (Enbrel®, Pfizer Limited)
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab, • certolizumab pegol, • placebo.
efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności: • odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, • odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, • odsetek chorych z ASDAS ID,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50,• zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS,• zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI,• zmiana oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI,• zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI,• zmiana stężenia białka C-reaktywnego,• zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta,• zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców,• zmiana poziomu sztywności porannej,• zmiana liczby obrzękniętych stawów,• zmiana liczby bolesnych stawów,• zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych wg MASES,• zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI,• zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI; <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane łącznie,• ciężkie zdarzenia niepożądane,• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania,• zakażenia i ciężkie zakażenia,• pozostałe zdarzenia niepożądane (związane ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych).

NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne; ASAS - *Assessment in Ankylosing Spondylitis*; ASDAS ID - *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score inactive disease*; BASDAI 50 - 50-procentowa poprawa według wskaźnika BASDAI - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; ASDAS - *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BASFI - *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; BASMI - *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*; MASES - *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*; SPARCC - *the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*.

2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Brak jest odpowiednich danych odnoszących się do wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia chorych na nr-axSpA w Polsce.

Liczbę pacjentów można jedynie oszacować kierując się danymi na temat częstości występowania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZSKK) w Polsce oraz proporcjami ZZSK i nieradiologicznej postaci spondyloartropatii osiowej w innych krajach.

Rozpowszechnienie ZZSK szacuje się na 0,3-1,5% populacji, natomiast częstość występowania w Europie Środkowej ocenia się na 0,3-0,5%. Roczną zapadalność szacuje się na 0,5-14/100 000 osób.²

Częstość występowania spondyloartropatii osiowej w populacji amerykańskiej oscylowała w przedziale 1,0-1,4% (1000-1400/100 000 osób), z kolei ZZSK 0,52-0,55%.³

Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne ocenia rozpowszechnienie ZZSK w populacji kaukaskiej zamieszkałej w Wielkiej Brytanii na około 0,05-0,23%.⁴ W Stanach Zjednoczonych częstość występowania ZZSK kształtuje się na poziomie 129 chorych na 100 000 mieszkańców, z kolei roczna zachorowalność wynosi 7,3 osoby na 100 000 mieszkańców.⁵ Częstość występowania ZZSK w Finlandii szacuje się na 0,15%.⁶ Szacunkowe rozpowszechnienie ZZSK w krajach sąsiadujących z Polską kształtuje się w zakresie od 0,015-0,085% w Rosji, przez 0,10% w Czechach do 0,86% w Niemczech.^{7,8,9} Oszacowana w oparciu o przegląd danych epidemiologicznych zaczerpniętych z 20 badań mediana rozpowszechnienia ZZSK wynosi 0,14%.¹⁰

Zgodnie z publikacją Pentek 2014¹¹ **estymowana liczba pacjentów z ZZSK w Polsce w 2013 roku to 30 500,[‡] z tego liczbę biologicznie leczonych pacjentów oszacowano na 1 261 (4,1%).** W innych chorobach reumatologicznych odsetek biologicznie leczonych pacjentów oszacowano na 1,3% (2 569/197 200) w reumatoidalnym zapaleniu stawów i 3,7% (581/15 800) w łuszczycowym zapaleniu stawów. Dane epidemiologiczne dotyczące ZZSK dla Polski i pozostałych krajów Europy uwzględnionych w publikacji Pentek 2014 zebrano w poniższej tabeli.

Zgodnie z danymi z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, do dnia 13.08.2014 r. w programie ZZSK w ramach leczenia inhibitorami TNF- α znajdowało się 2 061 pacjentów z czego 1 270 było aktywnie leczonych.¹²

[‡] Do oszacowania liczby chorych autorzy badania przyjęli liczebność populacji osób \geq 16 r.ż. wg *Eurostat Statistics Database* na rok 2013 i chorobowość (osoby \geq 16 r.ż.) dla ZZSK na 94,2/100 000; wyniki zaokrąglono do 100.

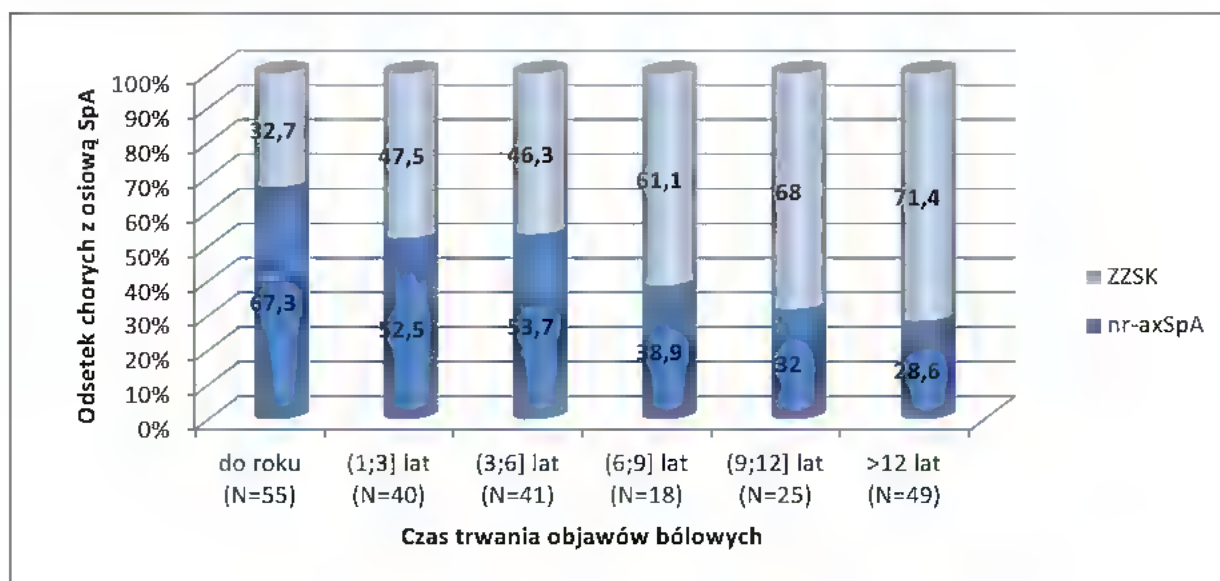
Tabela 2 Estymowana liczba pacjentów z ZZSK w 6 krajach Europy wg publikacji Pentek 2014.¹¹

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

Częstość występowania osiowej spondyloartropatii według nowych kryteriów diagnostycznych spondyloartropatii osiowej w losowo dobranej grupie 816 osób w wieku 18-44 lat z przewlekłym bólem krzyża była oceniana w 101 ośrodkach reumatologicznych w Stanach Zjednoczonych. 514 chorych (63% z przewlekłym bólem krzyża) w tej grupie spełniało kryteria osiowej SpA, co pozwala na określenie, iż stanowi to częstość 0,7% w ogólnej populacji (701 na 100 tysięcy osób). **Zarówno rozpowszechnienie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych oceniono na 0,35%, tj. 350/100 000 osób.**¹³

Wyodrębnianie dwóch grup pacjentów ze spondyloartropatią osiową: chorych z ZZSK i chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych jest związane z czasem trwania choroby do momentu diagnozy. Zgodnie z badaniem kohortowym Poddubny 2012 prawdopodobieństwo zdiagnozowania pełnoobjawowego ZZSK jest wyższe u pacjentów, u których objawy występują dłużej.¹⁴ Spośród 522 pacjentów włączonych do badania (z przewlekłym bólem pleców trwającym powyżej 3 miesięcy, o początku poniżej 45 r.ż.) osiowa spondyloartropatia została rozpoznana u 43,7% pacjentów. Proporcje ZZSK i nieradiologicznej postaci spondyloartropatii osiowej zmieniały się w zależności od długości trwania objawów bólowych. **Jeżeli objawy trwały 1-6 lat prawdopodobieństwo ZZSK i nr-axSpA było porównywalne (52,5% ZZSK i 47,5% nr-axSpA).** Poniżej 1 roku trwania objawów proporcje zmieniały się na korzyść rozpoznania nr-axSpA (67,3%) natomiast powyżej 6 lat do 9 lat trwania objawów bólowych rozpoznanie ZZSK było częstsze (61,1% vs 38,9% dla nr-axSpA; patrz ryc. poniżej). Powyżej 9 lat prawdopodobieństwo rozpoznania osiowej spondyloartropatii było niskie (36%).

Rysunek 1 Proporcje ZZSK i nieradiologicznej postaci spondyloartropatii osiowej w zależności od długości trwania objawów bólowych.



W aktualnie prowadzonym badaniu F12-117 ocenia się odsetek pacjentów z nr-axSpA wśród pacjentów z przewlekłym bólem pleców utrzymującym się co najmniej 3 miesiące i początkiem choroby przed 45 rokiem życia, u których pojawił się przynajmniej jeden czynnik spośród następujących: obecność genu HLA-B27, ból pleców będący wynikiem stanu zapalnego lub obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych potwierdzonego wynikiem MRI. Na podstawie wstępnych wyników tego badania u 146 (32,2%) spośród 453 pacjentów zdiagnozowano spondyloartropatię osiową bez zmian radiologicznych, z czego 5% (8/146) spełniało wszystkie kryteria aktywnej postaci choroby (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI] ≥ 4 , występowanie procesu zapalnego potwierdzone wynikiem MRI lub podwyższonym poziomem CRP, wcześniejsze leczenie co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi) i mogło zostać zakwalifikowanych do leczenia biologicznego.¹⁵

W oparciu o badania Strand 2013¹³ i Poddubnyy 2012¹⁴ można wnioskować, że liczba pacjentów z nr-axSpA najprawdopodobniej jest porównywalna z liczbą chorych na ZZSK, która, zgodnie z publikacją Pentek 2014¹¹ została oszacowana na 30 500 chorych (stan na 2013 rok).

2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Aktualnie leczenie pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych nie jest w Polsce refundowane. Spośród dostępnych inhibitorów TNF- α rejestrację we wskazaniu leczenie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych poza etanerceptem¹⁶ posiadają jedynie dwa inne inhibitory TNF: adalimumab¹⁷ i certolizumab pegol,¹⁸ dlatego zostały wybrane jako komparatory omawianej

interwencji. Dnia 24 listopada 2014 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z wnioskiem o przygotowanie analizy weryfikacyjnej w sprawie refundacji certolizumabu pegol wśród chorych z nr-axSpA w ramach programu lekowego "Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK".¹⁹

Finansowanie adalimumabu i etanerceptu (a także golimumabu i infliksymabu – innych inhibitorów TNF) realizowane jest jednak w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF- α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”.²⁰ ZZSK stanowi inną od nr-axSpA postać spondyloartropatii osiowej o bardzo podobnym obrazie klinicznym oraz obciążeniu ekonomicznym i społecznym.

W poniższej tabeli zestawiono dane przedstawione w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. dotyczące aktualnych poziomów finansowania etanerceptu, certolizumabu pegol i adalimumabu w Polsce w następujących programach lekowych prowadzonych w populacji dorosłych chorych:²⁰

- etanercept:
 - B.33.: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym;
 - B.35.: Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS);
 - B.36.: Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK);
 - B.47.: Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej;
- adalimumab:
 - B.33.: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC);
 - B.33.: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym;
 - B.35.: Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS);
 - B.36.: Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK);
 - B.47. Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej;
- Certolizumab pegol:
 - B.33.: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Szczegółowy opis analizowanych technologii przedstawiono w osobnym dokumencie - patrz *Analiza problemu decyzyjnego*¹.

Tabela 3 Ceny etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol zgodnie z Obwieszczeniem MZ na listopad-grudzień 2014.²⁰

Nazwa leku	Postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena, zbytu PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
etanercept*							
Enbrel®	roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	3 700,00	3 996,00	4 195,80	4 195,80	0
Enbrel®	roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	3 700,00	3 996,00	4 195,80	4 195,80	0
Enbrel®	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1 850,00	1 998,00	2 097,90	2 097,90	0
adalimumab							
Humira®	roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	3 848,00	4 155,84	4 363,63	4 363,63	0
certolizumab pegol							
Cimzia®	roztwór do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	3 726,00	4 024,08	4 225,28	4 225,28	0

* nie uwzględniono preparatu wskazanego do stosowania u dzieci.

3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych i wtórnych, w których celem było porównanie skuteczności i/lub bezpieczeństwa etanerceptu z:

- adalimumabem,
- certolizumabem pegol,
- placebo.

W przypadku braku możliwości porównania bezpośredniego (brak badań bezpośrednio porównujących ww. technologie medyczne), szukano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Szukano badań prowadzonych w:

- populacji pacjentów chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian radiologicznych (nr-axSpA);
- populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową (nie precyzując jej typu) sprawdzając następnie czy w badaniu zawarta jest subpopulacja chorych na nr-axSpA;
- populacji pacjentów z ZZSK sprawdzając czy w badaniu zawarta jest subpopulacja chorych z nr-axSpA ze względu na podobny obraz kliniczny obu chorób (patrz *Analiza problemu decyzyjnego*¹).

3.1 Kryteria selekcji

3.1.1 Kryteria włączenia


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

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

Do przeglądu badań wtórnych szukano opracowań z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (m.in. MEDLINE, EMBASE lub *The Cochrane Library*), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych nieskutecznie leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Populacja (P):

- dorośli chorzy (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaną wg kryteriów ASAS spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK:
 - z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym **zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego**
 - nieskutecznie leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).


Interwencja (I):

- etanercept (Enbrel[®], Pfizer Limited) w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Komparatory (C):

- bezpośrednio:
 - placebo;
- pośrednio:
 - adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
 - certolizumab pegol w dawce 400 mg w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie 200 mg co dwa tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Punkty końcowe (O):

- kryterium selekcji badań pierwotnych do przeglądu nie stanowiły konkretne parametry skuteczności i bezpieczeństwa.

Inne:

Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż polski, angielski, niemiecki i francuski.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem (pacjenci niespełniający kryteriów ASAS dla spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych),
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- publikacje dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące jedynie różne dawki tego samego leku.

3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (*PubMed*) z datą odcięcia 9 października 2014 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 9 października 2014 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 9 października 2014 r.,
- CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) z datą odcięcia 13 października 2014 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*; zebrane w osobnym dokumencie – patrz *Analiza problemu decyzyjnego*¹, rozdz. 2.11) pod względem badań dotyczących leczenia nr-axSpA etanerceptem. Przeszukano bazy następujących agencji:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*, Francja),
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, Australia),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*, Walia),
- CADTH (*Canadian Expert Drug Advisory Committee*, Kanada),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 9 października 2014 r (z wyjątkiem bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dla której data odcięcia to 13 października 2014 r.). Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz: Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6 i Tabela 7), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*), *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych. W bazie danych *The Cochrane Library* nie ograniczono się także do rodzaju badań ze względu na niewielką liczbę uzyskanych wyników.

Zastosowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do komparatora ani poszukiwanych punktów końcowych. Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).²¹ W przypadku bazy MEDLINE (*PubMed*) dodatkowo zastosowano filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych, głównie przeglądów systematycznych i metaanaliz, dostępny na stronie internetowej *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*²², natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence (BMJ)*²³. Wyszukiwanie w bazach *Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* przeprowadzono bez specyficznych filtrów. Na etapie wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka czy daty publikacji.

Wyszukiwania nie ograniczono do docelowej populacji - chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian radiologicznych, ale wyszukiwano również badań w ZZSK i SpA, zakładając, że w badaniach tych może zostać wydzielona docelowa populacja chorych z nr-axSpA (patrz rozdz. 3).

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano także opracowań wtórnych dotyczących etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 09.10.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Spondylitis, Ankylosing [MH]	11 800
#2	Spondylitis, Ankylosing [TW]	11 800

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#3	Spondyloarthritis Ankylopoietica [TW]	10
#4	Ankylosing Spondylarthritis [TW]	386
#5	Ankylosing Spondylarthritis [TW]	1
#7	Spondylarthritis, Ankylosing [TW]	1
#8	Ankylosing Spondylitis [TW]	14 435
#9	Spondylarthritis Ankylopoietica [TW]	66
#10	Bechterew Disease [TW]	51
#11	Bechterew's Disease [TW]	343
#12	Bechterews Disease [TW]	1
#13	Marie-Struempell Disease [TW]	2
#14	Marie Struempell Disease [TW]	2
#15	Rheumatoid Spondylitis [TW]	132
#16	Spondylitis, Rheumatoid [TW]	8
#17	Spondylitis Ankylopoietica [TW]	43
#18	Ankylosing Spondyloarthritis [TW]	77
#19	"axial spondyloarthritis" [TW]	276
#20	"axial SpA" [TW]	175
#21	"axSpA" [TW]	62
#22	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	14 736
#23	TNFR-Fc fusion protein [Supplementary Concept]	4 119
#24	TNFR-Fc fusion protein [TW]	4 129
#25	Enbrel [TW]	210
#26	Etanercept [TW]	4 497
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	5 771
#28	adalimumab [Supplementary Concept]	2 650
#29	adalimumab [TW]	4 030
#30	Humira [TW]	122
#31	#28 OR #29 OR #30	4 042
#32	certolizumab pegol [Supplementary Concept]	257
#33	certolizumab pegol [TW]	437
#34	Cimzia [TW]	18

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#35	CDP870 [TW]	23
#36	CDP 870 [TW]	15
#37	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	456
#38	#27 OR #31 OR #37	8 257
#39	#22 AND #38	744
#40*	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	928 544
#41**	<p>{systematic review [TI] OR meta-analysis [PT] OR meta-analysis [TI] OR systematic literature review [TI] OR {systematic review [TIAB] AND review [PT]} OR consensus development conference [PT] OR practice guideline [PT] OR cochrane database syst rev [TA] OR acp journal club [TA] OR health technol assess [TA] OR evid rep technol assess summ [TA]}</p> <p>OR</p> <p>{(evidence based[TI] OR evidence-based medicine [MH] OR best practice* [TI] OR evidence synthesis [TIAB])</p> <p>AND</p> <p>{review [PT] OR diseases category[MH] OR behavior and behavior mechanisms [MH] OR therapeutics [MH] OR evaluation studies[PT] OR validation studies[PT] OR guideline [PT]}}</p> <p>OR</p> <p>{(systematic [TW] OR systematically [TW] OR critical [TIAB] OR {study selection [TW]} OR {predetermined [TW] OR inclusion [TW] AND criteri* [TW]} OR exclusion criteri* [TW] OR main outcome measures [TW] OR standard of care [TW] OR standards of care [TW])</p> <p>AND</p> <p>{survey [TIAB] OR surveys [TIAB] OR overview* [TW] OR review [TIAB] OR reviews [TIAB] OR search* [TW] OR handsearch [TW] OR analysis [TIAB] OR critique [TIAB] OR appraisal [TW] OR {reduction [TW]AND {risk [MH] OR risk [TW]} AND {death OR recurrence}}}</p> <p>AND</p> <p>{literature [TIAB] OR articles [TIAB] OR publications [TIAB] OR publication [TIAB] OR bibliography [TIAB] OR bibliographies [TIAB] OR published [TIAB] OR unpublished [TW] OR citation [TW] OR citations [TW] OR database [TIAB] OR internet [TIAB] OR textbooks [TIAB] OR references [TW] OR scales [TW] OR papers [TW] OR datasets [TW] OR trials [TIAB] OR meta-analy* [TW] OR {clinical [TIAB] AND studies [TIAB]} OR treatment outcome [MH] OR treatment outcome [TW]}</p> <p>NOT</p> <p>{letter [PT] OR newspaper article [PT] OR comment [PT]}</p>	225 382

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#42	#40 OR #41	1 105 728
#43	#39 AND #42	231
#44	animals[mh] NOT humans[mh]	3 935 996
#45	#43 NOT #44	231

*filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);²¹
** filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*.²²

Tabela 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 09.10.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'spondylitis, ankylosing'/exp AND [embase]/lim	16 065
#2	'spondylitis, ankylosing':ab,ti AND [embase]/lim	13
#3	'Spondyloarthritis Ankylopoietica'/exp AND [embase]/lim	16 065
#4	'Spondyloarthritis Ankylopoietica':ab,ti AND [embase]/lim	1
#5	'Ankylosing Spondylarthritis'/exp AND [embase]/lim	16 065
#7	'Ankylosing Spondylarthritis':ab,ti AND [embase]/lim	189
#8	'Ankylosing Spondylarthritis':ab,ti AND [embase]/lim	2
#9	'Spondylarthritis, Ankylosing':ab,ti AND [embase]/lim	2
#10	'ankylosing spondylitis'/exp AND [embase]/lim	16 065
#11	'ankylosing spondylitis':ab,ti AND [embase]/lim	12 349
#12	Spondylarthritis Ankylopoietica'/exp AND [embase]/lim	16 065
#13	Spondylarthritis Ankylopoietica':ab,ti AND [embase]/lim	13
#14	Bechterew Disease'/exp AND [embase]/lim	16 065
#15	Bechterew Disease':ab,ti AND [embase]/lim	18
#16	Bechterews Disease':ab,ti AND [embase]/lim	3
#17	Marie-Struempell Disease':ab,ti AND [embase]/lim	1
#18	Marie Struempell Disease':ab,ti AND [embase]/lim	1
#19	Rheumatoid Spondylitis':ab,ti AND [embase]/lim	32
#20	Spondylitis, Rheumatoid':ab,ti AND [embase]/lim	46
#21	Spondylitis Ankylopoietica'/exp AND [embase]/lim	16 065
#22	Spondylitis Ankylopoietica':ab,ti AND [embase]/lim	13

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#23	Ankylosing Spondyloarthritis':ab,ti AND [embase]/lim	29
#24	"axSpA":ab,ti AND [embase]/lim	296
#25	"axial spondyloarthritis":ab,ti AND [embase]/lim	518
#26	"axial SpA":ab,ti AND [embase]/lim	675
<u>#27</u>	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26</u>	<u>17 762</u>
#28	'tnfr-fc fusion protein':ab,ti AND [embase]/lim	19
#29	'enbrel'/exp AND [embase]/lim	19 615
#30	Enbrel:ab,ti AND [embase]/lim	327
#31	'etanercept'/exp AND [embase]/lim	19 615
#32	'etanercept':ab,ti AND [embase]/lim	7 525
<u>#33</u>	<u>#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32</u>	<u>19 767</u>
#34	adalimumab/exp AND [embase]/lim	15 881
#35	adalimumab:ab,ti AND [embase]/lim	7 186
#36	Humira/exp AND [embase]/lim	15 881
#37	Humira:ab,ti AND [embase]/lim	257
<u>#38</u>	<u>#34 OR #35 OR #36 OR #37</u>	<u>15 996</u>
#39	'certolizumab pegol'/exp AND [embase]/lim	2 915
#40	'certolizumab pegol':ab,ti AND [embase]/lim	794
#41	'Cimzia/exp AND [embase]/lim	2 915
#42	'Cimzia:ab,ti AND [embase]/lim	32
#43	'CDP870/exp AND [embase]/lim	2 915
#44	'CDP870:ab,ti AND [embase]/lim	23
#45	'CDP 870'/exp AND [embase]/lim	2 915
#46	'CDP 870':ab,ti AND [embase]/lim	15
<u>#47</u>	<u>#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46</u>	<u>2 940</u>
<u>#48</u>	<u>#33 OR #38 OR #47</u>	<u>27 407</u>
<u>#49</u>	<u>#27 AND #48</u>	<u>2 826</u>
#50*	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 103 833
#51**	'review'/exp OR {literature NEAR/3 review*}:ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 206 308

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#52**	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	120 186
#53	#51 AND #52	88 379
#54	{systematic* NEAR/2 (review* OR overview)}:ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	130 003
#55	#50 OR #53 OR #54 AND [embase]/lim	1 031 397
#56	#49 AND #55	656
#57	animal/exp NOT human/exp AND [embase]/lim	3 090 494
#58	#56 NOT #57	656

*filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);²¹

** filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *Clinical Evidence (BMJ)*.²³

Tabela 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 09.10.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	440
#2	{Spondylitis, Ankylosing}:ti,ab,kw	676
#3	{Ankylosing Spondylarthritis}:ti,ab,kw	45
#4	{Ankylosing Spondylarthritides}:ti,ab,kw	2
#5	{Spondylarthritis, Ankylosing}:ti,ab,kw	45
#7	{Ankylosing Spondylitis}:ti,ab,kw	676
#8	{Spondylarthritis Ankylopoietica}:ti,ab,kw	1
#9	{Bechterew Disease}:ti,ab,kw	7
#10	{Bechterew's Disease}:ti,ab,kw	5
#11	{Rheumatoid Spondylitis}:ti,ab,kw	134
#12	{Spondylitis, Rheumatoid}:ti,ab,kw	134
#13	{Spondylitis Ankylopoietica}:ti,ab,kw	1
#14	{Ankylosing Spondyloarthritis}:ti,ab,kw	60
#15	{axial spondyloarthritis}:ti,ab,kw	36
#16	{axial SpA}:ti,ab,kw	24
#17	{axSpA}:ti,ab,kw	4

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
<u>#18</u>	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17</u>	<u>698</u>
#19	{TNFR-Fc fusion protein}:ti,ab,kw	12
#20	{Enbrel}:ti,ab,kw	36
#21	{Etanercept}:ti,ab,kw	671
<u>#22</u>	<u>#19 OR #20 OR #21</u>	<u>683</u>
#23	{adalimumab}:ti,ab,kw	451
#24	{Humira}:ti,ab,kw	25
<u>#25</u>	<u>#23 OR #24</u>	<u>451</u>
#26	{certolizumab pegol}:ti,ab,kw	65
#27	{Cimzia}:ti,ab,kw	5
#28	{CDP870}:ti,ab,kw	4
<u>#30</u>	<u>#26 OR #27 OR #28</u>	<u>65</u>
<u>#31</u>	<u>#22 OR #25 OR #30</u>	<u>1 063</u>
#32	#18 AND #31	126

W tabeli nie uwzględniono następujących zapytań dających zerową liczbę rezultatów: *Spondyloarthritis Ankylopoietica*, *Bechterews Disease*, *Marie-Struempell Disease*, *Marie Struempell Disease* i CDP 870.

Tabela 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination do dnia 13.10.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH DESCRIPTOR Spondylitis, Ankylosing EXPLODE ALL TREES	68
#2	Ankylosing Spondylarthritis	1
#3	Ankylosing Spondylitis	92
#4	Rheumatoid Spondylitis	1
#5	"axial spondyloarthritis"	5
#7	"axial SpA"	1
<u>#8</u>	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>99</u>
#9	TNFR-Fc fusion protein	1
#10	Enbrel	17
#11	Etanercept	197
<u>#12</u>	<u>#9 OR #10 OR #11</u>	<u>197</u>

- odsetka chorych, którzy nie ukończyli badania lub zostali wykluczeni z badania;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawia Tabela 10 w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 11.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych różnicę oceniono z wykorzystaniem średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010. Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.²⁵

W celu porównania pośredniego etanerceptu z adalimumabem i etanerceptu z certolizumabem pegol wykorzystano metodę Buchera²⁶ (patrz aneks 11.1).

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Poszukiwano przeglądów systematycznych lub raportów HTA dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa etanerceptu oraz jego komparatorów stosowanych w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych lub w szerszej populacji uwzględniającej wyniki dla pacjentów z nr-axSpA jako jednej z subpopulacji w przeglądzie.

Opracowań wtórnych szukano w specyficznej dla tego celu bazie *Centre for Reviews and Dissemination* (data odcięcia 13 października 2014 r.) oraz w bazach MEDLINE, EMBASE i *Cochrane Library* (data odcięcia 9 października 2014 r.). Przeszukano również systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) pod względem badań dotyczących leczenia nr-axSpA etanerceptem. Przeszukano bazy następujących agencji: NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Wielka Brytania), HAS (*Haute Autorité de Santé*, Francja), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, Australia), AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*, Walia), CADTH (*Canadian Expert Drug Advisory Committee*, Kanada) i SMC (*Scottish Medicines Consortium*, Szkocja).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie wtórne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (patrz rozdz. 3.1.1) – Callhoff 2014.²⁷

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdz. 3.3.

Wykaz publikacji wykluczonych wraz z powodami wykluczenia znajduje się w rozdziale 11.4.

Celem badania Callhoff 2014 była analiza skuteczności inhibitorów TNF- α w porównaniu z placebo, w leczeniu ZZSK i nr-axSpA w porównaniu z placebo (analizę wykonano osobno dla obu typów spondyloartropatii osiowej). Przegląd systematyczny literatury został wykonany przez dwóch niezależnych badaczy. Wyszukiwanie badań przeprowadzono 20 czerwca 2013 r. w bazach *Pubmed* oraz *Web of Knowledge* i dokonano jego aktualizacji 10 grudnia 2013 r. Dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych doniesień i abstrakty konferencyjne z kongresu EULAR 2013. Szukano publikacji w języku angielskim wyników badań RCT porównujących stosowanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu lub infliksymabu (INF) w docelowych wskazaniach w porównaniu z placebo. Do przeglądu włączono 20 badań

pierwotnych, w tym 5 badań oceniających stosowanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu i infliksymabu w nr-axSpA: Haibel 2008 (ADA)²⁸, Sieper 2013 (ADA)²⁹, Landewé 2014 (CZP 200 mg i 400 mg)³⁰, Dougados 2013 (ETN)³¹ oraz Barkham 2009 (INF).³²

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy wybrano standaryzowaną różnicę średnich (ang. *standardised mean difference*, SMD) zmian oceny aktywności choroby w skali BASDAI i zmian oceny funkcjonowania w skali BASFI. SMD zdefiniowano jako:

$$SMD = \frac{BASDAI_{i,Bp} - BASDAI_{k,Bk}}{SD_{pooled}}$$

gdzie SD_{pooled} jest zbiorczym odchyleniem standardowym współczynnika BASDAI w grupie interwencji (i) i grupie kontrolnej na początku badania (Bp) i na końcu badania (Bk)

Drugorzędowy punkt końcowy stanowił iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) odsetka chorych z odpowiedzią ASAS40.

Metaanaliza potwierdziła skuteczność inhibitorów TNF- α w zakresie poprawy oceny aktywności choroby i funkcjonowania pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych. SMD zmiany BASDAI dla wszystkich badań przeprowadzonych w docelowej populacji wyniósł 0,73 [0,44; 1,01] (co odpowiada w przybliżeniu zmianie 1,1 pkt. w skali 0-10 pkt. NRS), a SMD zmiany BASFI 0,57 [0,29; 0,85] (co odpowiada w przybliżeniu zmianie 1,3 pkt. w skali 0-10 pkt. NRS). OR odsetka pacjentów z odpowiedzią ASAS40 po 12 tygodniach badań wyniósł 3,62 [2,45; 5,34] (46% w grupie pacjentów leczonych inhibitorami TNF i 15% w grupach kontrolnych). Nie przeprowadzono analizy porównawczej między poszczególnymi inhibitorami TNF- α . Nie odnotowano ponadto żadnej istotnej różnicy między efektywnością leczenia tą grupą leków pacjentów z ZZSK i nr-axSpA.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie wyszukiwania badań korzystano z programu EndNote. Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia oraz prace nie opublikowane w językach: angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim. Następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Do 9 października 2014 r. (13 października w przypadku bazy *Centre for Reviews and Dissemination*) zidentyfikowano 66 prac, których pełne teksty oceniono pod względem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM³³/PRISMA,³⁴ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych, zilustrowano na poniższym rysunku.

Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących etanercept z wybranymi komparatorami, a w przypadku ich braku – badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Zidentyfikowano badanie umożliwiające bezpośrednie porównanie etanerceptu z placebo (w zestawieniu etanercept + NLPZ w porównaniu z placebo + NLPZ). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących etanercept z adalimumabem i certolizumabem pegol, stąd przeprowadzono porównanie pośrednie etanerceptu z tymi lekami za pomocą wspólnego komparatora, tj. placebo.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 1 opublikowane badanie wtórne (patrz rozdz. 4.1) oraz 4 opublikowane randomizowane badania kliniczne (6 publikacji):

- jedno badanie Dougados 2014³¹ dla etanerceptu w porównaniu z placebo;
- dwa badania dotyczące adalimumabu w porównaniu z placebo: ABILITY-1 (opublikowane w badaniach Sieper 2013 i van der Heijde 2014³⁵) oraz Haibel 2008;
- jedno badanie dla certolizumabu pegol w porównaniu z placebo: RAPID-axSpA (opublikowane w badaniach Landewé 2014 i Osterhaus 2014³⁶).

Badanie RAPID-axSpA dla certolizumabu pegol dotyczy chorych z osiową spondyloartropatią i uwzględnia podział na chorych z ZZSK i nr-axSpA (szczegółowe wyniki dla tych subpopulacji przedstawiono w tabeli S4 w załączniku do badania), stąd zostało włączone do analizy. Spośród dwóch odnalezionych publikacji wyników tego badania, w jednej - Osterhaus 2014 - przedstawiono wyniki bez uwzględnienia podziału na certolizumab pegol i placebo, stąd analizę przeprowadzono jedynie w oparciu o wyniki publikacji Landewé 2014.

W przypadku badania ABILITY-1 uwzględniono jedynie wyniki z głównej publikacji – Sieper 2013. Pominięto wyniki z publikacji van der Heijde 2014 dotyczące analizy w specyficznych podgrupach chorych bez uwzględnienia podziału na adalimumab i placebo.

[REDACTED]

Zgodnie z kryteriami włączenia (patrz rozdział 4.2.3) do analizowanych badań zostali włączeni dorośli chorzy spełniający kryteria klasyfikacyjne ASAS 2010 dla **spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych**. Jedynie w badaniu Haibel 2008 zastosowano inne kryteria diagnostyczne, ze względu na fakt, iż badanie to

przeprowadzone było przed opublikowaniem kryteriów ASAS dla nr-axSpA. Do kryteriów klasyfikacji nr-axSpA według ASAS 2010 (kryteria można zastosować u chorych, u których ból krzyża wystąpił przed 45 r.ż. i utrzymuje się ≥ 3 miesiące) należą: **proces zapalny stawów krzyżowo-biodrowych udokumentowany badaniem MRI** w połączeniu z co najmniej 1 inną cechą spondyloartropatii lub występowanie antygenu HLA-B27 w połączeniu z co najmniej 2 innymi cechami SpA. Do innych cech spondyloartropatii wymienionych w ASAS 2010 zalicza się:³⁷

- ból zapalny pleców;
- zapalenie stawów (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie przyczepów ścięgnistych w pięcie (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie błony naczyniowej oka (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie palców (obecnie lub w wywiadzie);
- łuszczyca skóry (obecnie lub w wywiadzie);
- choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- dobra odpowiedź na NLPZ;
- SpA w wywiadzie rodzinnym;
- obecność HLA-B27;
- **podwyższone stężenie CRP we krwi.**

W badaniu Haibel 2008 pacjentów diagnozowano spośród osób, u których ból pleców pojawił się przed 50. r.ż. i trwał ≥ 3 miesiące. Spełnić należało co najmniej 3 z 6 podanych objawów, w tym co najmniej 2 z 3 pierwszych:

- zapalny ból pleców;
- obecność antygenu HLA-B27;
- **aktywny proces zapalny w obrębie kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych widoczny na obrazie MRI;**
- stwierdzona dobra odpowiedź na leczenie NLPZ;
- występowanie (obecnie lub w wywiadzie) co najmniej jednego z następujących objawów pozakręgosłupowych: zapalenia błony naczyniowej przedniego odcinka oka, zapalenia stawów obwodowych i zapalenia przyczepów ścięgnistych;
- pozytywny wywiad rodzinny.

Kryteria włączenia do badania Haibel 2008 do celów niniejszej analizy uznano za dostatecznie zbliżone do kryteriów ASAS 2010.

Pacjentów nie analizowano pod względem występowania **ciężkiej postaci choroby** w żadnym z analizowanych badań, a w rekomendacjach nie odnaleziono definicji ciężkiej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Należy jednak zaznaczyć, że u wszystkich włączonych do analizy pacjentów stwierdzono występowanie aktywnego procesu chorobowego (do kryteriów włączenia do każdego badania zaliczał się wskaźnik BASDAI ≥ 4), a chorzy w poszczególnych badaniach

odznaczali się niską sprawnością fizyczną (dla każdego badania w populacji wyjściowej odnotowano średni wskaźnik oceny funkcjonowania BASFI ≥ 4).

Występowanie obiektywnych objawów przedmiotowych zapalenia, ██████████

██████████, stanowiło kryterium włączenia jedynie w badaniu RAPID-axSpA (co najmniej 1 z wymienionych parametrów). W badaniu Dougados 2014 88% chorych charakteryzowało się wyjściowym podwyższonym stężeniem CRP we krwi (hsCRP > 3 mg/l[§] stwierdzono u 43% pacjentów) lub zmianami zapalnymi widocznymi w badaniu MRI (stwierdzone u 81% pacjentów). W badaniu ABILITY-1 u 77% chorych stwierdzono podwyższone stężenie CRP (stężenie CRP > 6 mg/l u 36% badanych) lub zmiany zapalne widoczne w badaniu MRI (stwierdzone u 48% badanych). Należy zaznaczyć, że średnie stężenie CRP wśród pacjentów było podwyższone (6,8 mg/l w grupie adalimumabu oraz 7,6 mg/l w grupie placebo). W badaniu Haibel 2008 nie określono, jaka część pacjentów spełniała wymienione kryterium. Wśród pacjentów włączonych do badania 65% chorych wykazywało zmiany zapalne w badaniu MRI, a 38% miało podwyższone stężenie CRP we krwi (stężenie CRP > 6 mg/l). Należy podkreślić, że średnie wartości stężenia CRP były podwyższone (tj. > 6 mg/l) wśród pacjentów w obu ramionach badania Haibel 2008 (6,2 mg/l w grupie adalimumabu i 7,8 mg/l w grupie placebo).

Niewystarczająca odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne była kryterium włączenia we wszystkich analizowanych badaniach (w badaniach ABILITY-1 oraz RAPID-axSpA warunkiem była niewystarczająca odpowiedź na NLPZ lub brak tolerancji na tę grupę leków). W badaniach Dougados 2014 i RAPID-axSpA kryterium włączenia stanowiła niewłaściwa odpowiedź na leczenie co najmniej 2 NLPZ przyjmowanymi osobno przez łączny okres co najmniej 4 tygodni. W badaniu Haibel 2008 oraz ABILITY-1 niewłaściwą odpowiedź na NLPZ zdefiniowano jako oceniony przez badacza brak odpowiedzi na 1 niesteroidowy lek przeciwzapalny, podawany w maksymalnej tolerowanej dawce.

Pomimo powyższych ograniczeń, zdecydowano się w niniejszej analizie uwzględnić wszystkie 4 badania. Należy zaznaczyć, że we wszystkich badaniach jednym z głównych kryteriów diagnostycznych (choć nie koniecznym) było występowanie zmian zapalnych w obrębie kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych widoczne w badaniu MRI, a chorzy ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego stanowili większość populacji włączonej do każdego z badań.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

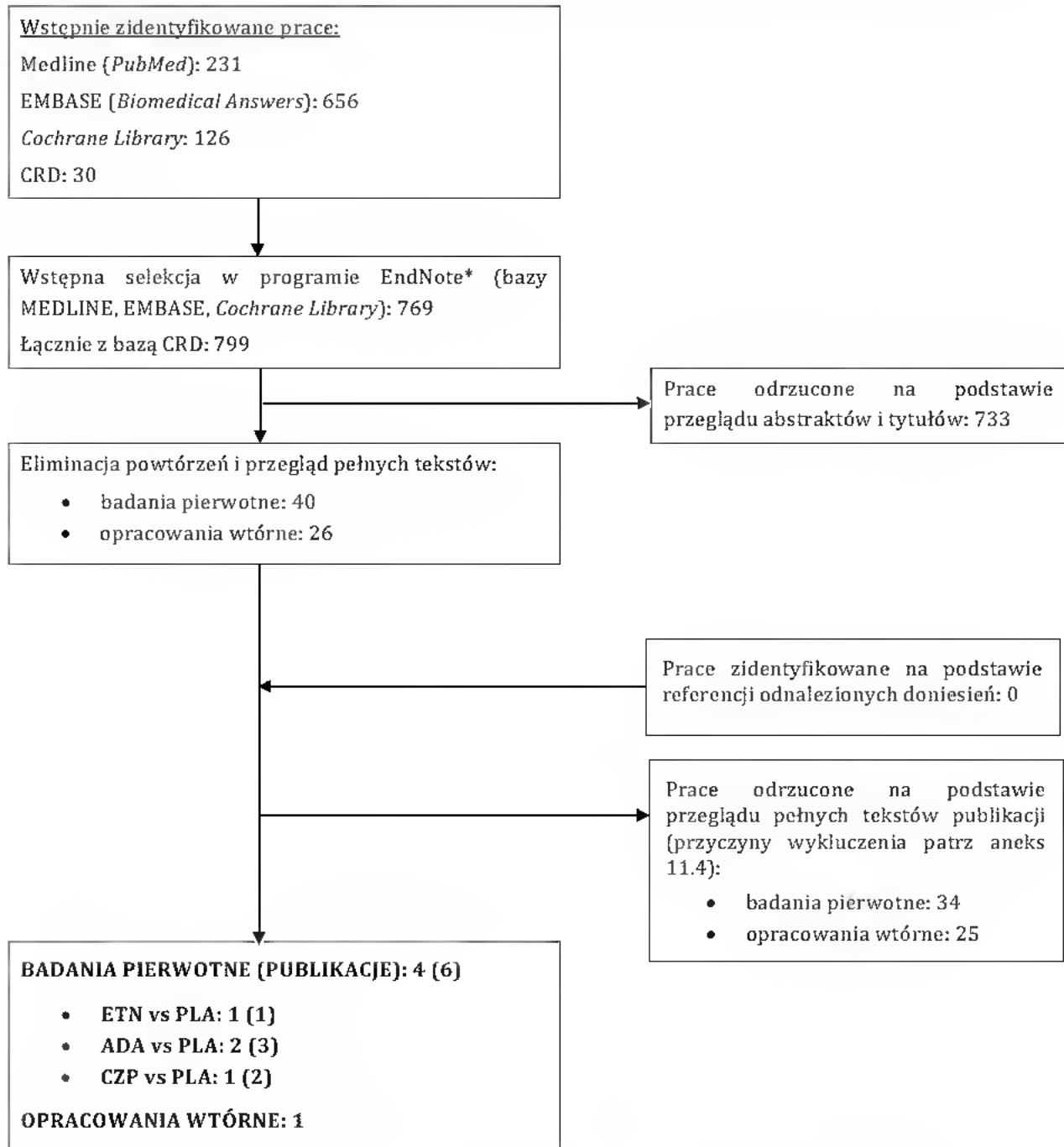
[§] hsCRP (ang. *high-sensitivity* CRP) – stężenie CRP badane testem wysokiej czułości.

W procesie selekcji badań osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 11.3.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 11.4.

Rysunek 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol u chorych z nr-axSpA (diagram QUOROM³³ /PRISMA³⁴).



* tj. po odrzuceniu duplikatów, publikacji bez podanych autorów, w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski.

4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do części właściwej przeglądu włączono 4 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie etanerceptu i jego komparatorów:

- stosowanie etanerceptu u pacjentów z nr-axSpA – badanie Dougados 2014: ETN (50 mg na tydzień) + NLPZ w porównaniu z placebo + NLPZ;
- stosowanie adalimumabu u pacjentów z nr-axSpA – 2 badania – ABILITY-1 i Haibel 2008: adalimumab (40 mg co 2 tygodnie) w porównaniu z placebo;
- stosowanie certolizumabu pegol u pacjentów ze spondyloartropatią osiową z uwzględnieniem podziału na nr-axSpA i ZZSK – badanie RAPID-axSpA: certolizumab pegol 200 mg co 2 tygodnie oraz certolizumab pegol 400 mg co 4 tygodnie w porównaniu z placebo;

Wszystkie włączone do analizy badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu oraz jego komparatorów w leczeniu chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych (w przypadku badania RAPID-axSpA badano również pacjentów z ZZSK), były badaniami randomizowanymi i obejmowały fazę przeprowadzaną metoda podwójnej ślepej próby oraz fazę otwartą.

Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy, a większość międzynarodowy (poza badaniem Haibel 2008, które przeprowadzone było w Niemczech).

Czas trwania faz badań prowadzonych metodą ślepej próby wynosił 12 tygodni, poza badaniem RAPID-axSpA, w którym faza ta trwała 48 tygodni. Należy jednakże zauważyć, że w badaniu RAPID-axSpA chorzy, którzy nie osiągnęli odpowiedzi wg kryteriów ASAS20 w tygodniach 14 i 16 przeszli w tyg. 16 z grupy placebo do grup leczonych aktywnie (przydział losowy do jednej z dwóch grup). Wyniki z badania RAPID-axSpA dotyczące okresu przed zmianą grup i w związku z tym uwzględnione w ramach niniejszej analizy obejmują pierwsze 12 tyg. badania.

W badaniu Dougados 2014 po 12 tyg. fazy właściwej chorzy z grupy etanerceptu i grupy placebo mieli możliwość kontynuacji leczenia w zaplanowanej na 92 tygodnie fazie otwartej, podczas której otrzymywali etanercept w dawce 50 mg/tyg. w połączeniu z NLPZ. Wyniki z pierwszych 12 tyg. fazy otwartej przedstawiono osobno w ramach dowodów uzupełniających (patrz rozdz. 5.1.18).

Badania przeprowadzono łącznie w grupie 593 chorych z nr-axSpA (215 chorych w badaniu dotyczącym ETN vs PLA, 147 chorych w badaniu dotyczącym CZP vs PLA i łącznie 231 chorych w badaniach dotyczących ADA vs PLA).

We wszystkich badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wybranych technologii medycznych wśród chorych z nr-axSpA, u których niesteroidowe leki przeciwzapalne były nieskuteczne lub źle tolerowane. W przypadku badania RAPID-axSpA dla certolizumabu pegol populację całkowitą badania stanowili chorzy spełniający kryteria ASAS dla spondyloartropatii osiowej, u których NLPZ były

nieskuteczne lub źle tolerowane – jednakże w badaniu wydzielono obok grupy z ZZSK grupę chorych z nr-axSpA, tj. z docelową populacją chorych.

Jedynie w badaniu Dougados 2014 jako kryterium włączenia wskazano na konieczność stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w trakcie trwania badania (100% populacji badanej).

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w podrozdziale 4.2.4.

W badaniach włączonych do przeglądu analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) lub zgodnie ze zmodyfikowaną analizą ITT (chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oszacowano co najmniej raz parametr skuteczności poza oszacowaniem początkowym). Analizę bezpieczeństwa we wszystkich badaniach przeprowadzono dla populacji osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu Haibel 2008 wszyscy chorzy ukończyli 12-tygodniową fazę badania prowadzoną metodą podwójnie ślepej próby, zatem analizę bezpieczeństwa i skuteczności wykonano dla całej populacji wyjściowej.

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

Tabela 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji (N)	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
Etanercept							
Dougados 2014	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	bd o liczbie ośrodków, 14 krajów Europy, Azji i Ameryki Płd.	215	12 tygodni (faza z grupą kontrolną placebo)*	chorzy z nr-axSpA nieskutecznie leczeni NLPZ	<ul style="list-style-type: none"> • ETN 50 mg/1 tyg. + NLPZ, N=106 • PLA + NLPZ, N=109
adalimumab							
ABILITY-1	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	37 ośrodków, Europa, Australia, Kanada, USA	185	12 tygodni (faza z grupą kontrolną placebo)**	chorzy z nr-axSpA wykazujący nietolerancję na NLPZ lub nieskutecznie leczeni co najmniej jednym z nich	<ul style="list-style-type: none"> • ADA 40 mg/2 tyg., N=91 • PLA, N=94
Haibel 2008	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	2 ośrodki, Niemcy	46	12 tygodni (faza z grupą kontrolną placebo)**	chorzy z nr-axSpA nieskutecznie leczeni NLPZ	<ul style="list-style-type: none"> • ADA 40 mg/2 tyg., N=22 • PLA, N=24
certolizumab pegol							

Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych
– analiza kliniczna

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji (N)	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
RAPID-axSpA (Landewé 2014)	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	83 ośrodki, Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska	147 z nr-axSpA (łącznie 325 z osiową spondyloartropatią)	24 tyg. (faza z grupą kontrolną placebo)**	chorzy spełniający kryteria ASAS dla spondyloartropatii osiowej, u których NLPZ były nieskuteczne lub źle tolerowane (w tym chorzy z nr-axSpA)	<ul style="list-style-type: none"> • CZP 200 mg Q2W, N=46 (111 z SpA) • CZP 400 mg Q4W, N=51 (107 z SpA) • PLA, N=50 (107 z SpA)

CZP – certalizumab pegol; ETN- etanercept; PLA – placebo; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; Q2W – co 2 tygodnie (ang. *every 2weeks*); Q4W – co 4 tygodnie (ang. *every 4 weeks*); SpA – spondyloartropatia;

*następnie faza otwarta – 92 tygodnie (badanie w toku, opublikowano wyniki z 12 tygodni fazy otwartej); ** następnie faza otwarta – 144 tygodnie (badanie w toku); *** następnie faza otwarta – 40 tygodni; ****do 48 tyg. faza przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby, następnie do 204 tyg. przedłużona faza otwarta.

Tabela 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Dougados 2014	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Pfizer	tak* (mITT)	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority</i>)	tak
ABILITY-1	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Abbott	tak (mITT)**	H: <i>superiority</i>	tak
Haibel 2008	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Abbott	tak	H: <i>brak opisu</i> (domyślnie <i>superiority</i>)	tak***
RAPID-axSpA	tak	opisane	badanie sponsorowane przez UCB Pharma	tak#	H: <i>superiority</i>	tak##

* skuteczność oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i co najmniej jedną późniejszą wartość danego parametru; bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

** skuteczność oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, za wyjątkiem siedmiu pacjentów wykluczonych z analizy z powodu stwierdzenia nieprzestrzegania protokołu badania przez badacza w jednym z ośrodków; bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

*** wymaganą liczebność pacjentów w obu grupach oszacowano na 23, podczas gdy po randomizacji w grupie otrzymującej adalimumab było 22 chorych;

dla analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w całej populacji chorych z axSpA – ocena innych punktów końcowych, w tych głównych punktów końcowych w subpopulacji chorych z nr-axSpA stanowiła analizę dodatkową; analiza bezpieczeństwa dotyczyła wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

uzasadnienie liczebności próby dotyczy całej analizowanej populacji w badaniu – chorych ze spondyloartropatią osiową (ZZSK i nr-axSpA łącznie) – w przypadku podgrupy chorych z nr-axSpA liczba chorych w poszczególnych ramionach jest mniejsza niż wymagane 105 osób w każdym z ramion.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.²⁴ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Wszystkie włączone do analizy badania charakteryzowały się umiarkowaną i umiarkowanie niską jakością. Trzy badania ocenione zostały na 3 punkty w skali Jadad (Dougados 2014, ABILITY-1 i Haibel 2008), a jedno na 2 punkty (RAPID-axSpA).

Krytyczna ocena badań wynika z braku opisu metod zaślepienia we wszystkich badaniach, braku lub niewystarczającego opisu metod randomizacji oraz braku opisu chorych, którzy przegrali leczenie dla docelowej populacji w badaniu RAPID-axSpA).

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
etanercept					
Dougados 2014	1 - brak opisu metody randomizacji*	1 - brak opisu metod zaślepienia**	1	3	IIA
adalimumab					
ABILITY-1	1 - brak opisu metody randomizacji*	1 - brak opisu metod zaślepienia**	1	3	IIA
Haibel 2008	1 - brak opisu metody randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia**	1	3	IIA
certolizumab pegol					
RAPID-axSpA	1 - brak opisu metody randomizacji*	1 - brak opisu metod zaślepienia*	0##	2	IIA

* opis randomizacji niewystarczający do podwyższenia oceny; ** dopasowane placebo (ang. *matching placebo*); # przedstawiono opis zaślepienia jedynie wobec chorych; osoby podające lek nie były zaślepione w odniesieniu do terapii; brak jest informacji odnośnie sposobu zaślepienia osób oceniających efekty leczenia;## nie podano opisu chorych wycofanych lub wykluczonych z badania dla subpopulacji chorych z nr-axSpA.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

Podstawowym kryterium włączenia do badań: Dougados 2015, ABILITY-1 oraz RAPID-axSpA było spełnienie kryteriów klasyfikacyjnych ASAS dla spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Jedynie w badaniu Haibel 2008 zastosowano inne kryteria diagnostyczne, ponieważ badanie to przeprowadzono przed opublikowaniem kryteriów ASAS dla nr-axSpA. Do kryteriów klasyfikacji nr-axSpA według ASAS 2010³⁸

(kryteria można zastosować u chorych, u których ból krzyża wystąpił przed 45 r.ż. i utrzymuje się ≥ 3 miesiące) należą: **proces zapalny stawów krzyżowo-biodrowych udokumentowany badaniem MRI** oraz co najmniej 1 inna cecha spondyloartropatii lub występowanie antygenu HLA-B27 oraz co najmniej 2 inne cechy SpA. Do innych cech nr-axSpA wymienionych w ASAS 2010 zalicza się:

- ból zapalny pleców;
- zapalenie stawów (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie przyczepów ścięgnistych w pięcie (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie błony naczyniowej oka (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie palców (obecnie lub w wywiadzie);
- łuszczyca skóry (obecnie lub w wywiadzie);
- choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- dobra odpowiedź na NLPZ;
- SpA w wywiadzie rodzinnym;
- obecność HLA-B27;
- **podwyższone CRP.**

W badaniu Haibel 2008 pacjentów diagnozowano spośród osób, u których ból pleców pojawił się przed 50. r.ż. i trwał ≥ 3 miesiące. Spełnić należało co najmniej 3 z 6 podanych objawów, w tym co najmniej 2 z 3 pierwszych:

- zapalny ból pleców;
- obecność antygenu HLA-B27;
- **aktywny proces zapalny w obrębie kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych widoczny na obrazie MRI;**
- stwierdzona dobra odpowiedź na leczenie NLPZ;
- występowanie (obecnie lub w przeszłości) co najmniej jednego z następujących objawów pozakręgosłupowych: zapalenia błony naczyniowej przedniego odcinka oka, zapalenia stawów obwodowych i zapalenia przyczepów ścięgnistych;
- pozytywny wywiad rodzinny.

Kryteria włączenia do badania Haibel 2008 do celów niniejszej analizy uznano za dostatecznie zbliżone do kryteriów ASAS 2010.

Tabela 11. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych – badania pierwotne.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Dougados 2014	<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 18 lat i < 50 lat; spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA³⁷; czas trwania objawów > 3 miesiące i < 5 lat; aktywna postać choroby – wskaźnik BASDAI ≥ 4 w skali VAS od 0 do 10 cm; przewlekły ból pleców i niedostateczna odpowiedź na leczenie dwoma różnymi NLPZ przyjmowanymi osobno przez łączny okres dłuższy niż 4 tygodnie; kuracja NLPZ w stałej, optymalnej tolerowanej dawce przez ≥ 14 dni przed rozpoczęciem badania. 	<ul style="list-style-type: none"> aktywne zmiany zapalne 3-4 stopnia jednostronne lub ≥ 2 stopnia dwustronne widoczne w obrazie RTG na badaniu wstępnym, odpowiadające zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim dla ZZSK; wcześniejsza kuracja lekami biologicznymi (z wyjątkiem leczenia nieswoistego zapalenia jelit do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania); aktywny lub niedawno przebyty (do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania) nawrót zapalenia błony naczyniowej oka lub nieswoistego zapalenia jelit leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, sulfasalazyna albo hydroksychlorochina w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; leczenie prednizonem w dawce > 10 mg/dzień lub równoważnej (albo jeśli nastąpiła zmiana dawki) w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; dostawowe, dożyłne, domięśniowe lub podskórne leczenie kortykosteroidami w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania.
ABILITY-1*	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA³⁷; aktywna postać choroby – całkowity ból pleców ≥ 4 w skali VAS od 0 do 10 cm i wskaźnik BASDAI ≥ 4 w skali VAS od 0 do 10 cm; oporność na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi zdefiniowana jako niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja na co najmniej 1 NLPZ lub przeciwwskazania potwierdzona opinią badacza. 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze terapie lekami biologicznymi; łuszczyca lub łuszczycowe zapalenie stawów aktualnie albo zapalenia stawów o innej etiologii w wywiadzie.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Haibel 2008**	<ul style="list-style-type: none"> • wiek: ≥ 18 lat; • pacjenci ze SpA osiową bez zmian radiologicznych, diagnoza oparta była na obecności chronicznego bólu pleców przez okres dłuższy niż 3 miesiące i pojawieniu się objawów przed 50. rokiem życia; spełnić należało co najmniej 3 z następujących 6 objawów, w tym co najmniej 2 z 3 pierwszych: <ul style="list-style-type: none"> • zapalny ból pleców; • obecność antygenu HLA-B27; • aktywny proces zapalny w obrębie kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych widoczny na MRI; • stwierdzona dobra odpowiedź na leczenie NLPZ; • występowanie (obecnie lub w przeszłości) co najmniej jednego z następujących objawów: zapalenia błony naczyniowej przedniego odcinka oka, zapalenia stawów obwodowych i zapalenia przyczepów ścięgnistych; • pozytywny wywiad rodzinny;*** • aktywna postać choroby - wskaźnik BASDAI ≥ 4 pomimo stosowania terapii z użyciem NLPZ; • oporność na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi zdefiniowana jako niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja na co najmniej 1 NLPZ podawany w maksymalnej tolerowanej dawce potwierdzona opinią badacza. 	<ul style="list-style-type: none"> • jednoczesne stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby lub prednizonu w dawce $> 7,5$ mg/dzień (lub równoważnej) w ciągu miesiąca od daty rozpoczęcia badania; • stosowanie leków biologicznych w ciągu 12 tygodni przed datą rozpoczęcia badania; • ciąża; • występowanie w przeszłości niekontrolowanych chorób współistniejących, nietypowych wyników lub istotnych klinicznie zmian w badaniach klinicznych i laboratoryjnych.
RAPID-	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku ≥ 18 lat z przewlekłym bólem 	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe lub nawracające zakażenia, ciężkie lub zagrażające życiu

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
axSpA	<p>pleców ≥ 3 m-ce, spełniający kryteria ASAS dla SpA;³⁸</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywna postać choroby - BASDAI ≥ 4, ból pleców ≥ 4 (na skali NRS od 0 do 10);³⁸ • CRP powyżej GGN i/lub zajęcie stawów krzyżowo-biodrowych widocznie na MRI wg definicji ASAS/OMERACT;³⁸ • chorzy leczeni nieskutecznie lub nietolerujący ≥ 1 NLPZ w czasie ≥ 30 dniowej terapii ciągłej (maksymalnymi dawkami tolerowanymi) lub ≥ 2 NLPZ w czasie ≥ 2 tyg. (dla każdego z leków). 	<p>infekcje (w ciągu < 6 m-cy przed oceną początkową w badaniu, w tym półpasiec) lub czynna (albo wysokie ryzyko wystąpienia) gruźlica, zapalenie wątroby typu B/C lub HIV w wywiadzie;</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie CZP lub >2 innymi lekami biologicznymi (>1 inhibitor TNF****) lub chorzy z pierwotnym niepowodzeniem leczenia inhibitorem TNF; • chorzy z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa.

CRP - białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*); GGN – górna granica normy; MRI – rezonans magnetyczny; NRS – skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*); SpA - spondyloartropatia osiowa.

dozwolone było jednoczesne leczenie prednizonem (w dawce ≤ 10 mg/dzień), metotreksatem (≤ 25 mg/tydz), sulfasalazyną (≤ 3 g/dzień), hydroksychlorochiną (≤ 400 mg/dzień), azatiopryną (≤ 150 mg/dzień, ale nie w połączeniu z innym lekiem modyfikującym przebieg choroby), jeżeli spełnione były predefiniowane kryteria stabilności dawki przed randomizacją i dawki pozostały stałe w czasie pierwszych 24 tyg. (z wyjątkiem modyfikacji w wyniku wystąpienia zdarzenia niepożądanego); ** pacjenci z dodatnim wynikiem testu na gruźlicę utajoną zostali zobowiązani do rozpoczęcia terapii izoniazydem co najmniej 4 tygodnie przed wstrzyknięciem pierwszej dawki badanego leku lub placebo; *** kryteria włączenia różnią się w niewielkim stopniu od kryteriów ASAS z 2010 r. (badanie wykonane zostało w 2008 r.); **** zgodnie z protokołem $\leq 40\%$ chorych mogło być leczonych inhibitorem TNF > 3 miesiące przed oceną początkową w badaniu (> 28 dni leczenia etanerceptem), jeżeli przerwali leczenie z innych powodów niż pierwotne niepowodzenie.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Do badań uwzględnionych w analizie włączono dorosłych chorych z nr-axSpA (w badaniu RAPID-axSpA również chorych z ZZSK, jednak wyniki dotyczące analizowanego wskazania przedstawiono oddzielnie). Do badań Dougados 2014 i Haibel 2008 włączono chorych nieskutecznie leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, a do badań ABILITY-1 i RAPID-axSpA pacjentów nieskutecznie leczonych NLPZ lub wykazujących nietolerancję na tę grupę leków.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystyki populacji chorych randomizowanych do poszczególnych badań. Dla badania RAPID-axSpA przedstawiono charakterystykę subpopulacji chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian radiologicznych (nie uwzględniono chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa).

W badaniu Dougados 2014 poza etanerceptem lub placebo wszyscy pacjenci otrzymywali niesteroidowe leki przeciwzapalne (jako kontynuację co najmniej 14-dniowego leczenia objawowego z użyciem tych środków), podczas gdy w badaniu ABILITY-1 udział pacjentów przyjmujących NLPZ wynosił 79%, a w badaniu RAPID-axSpA odsetek ten wynosił 84%. Brak jest danych dotyczących stosowania NLPZ przez chorych w badaniu Haibel 2008.

Średni wiek chorych w badaniach wynosił od 32 lat w badaniu Dougados 2014 (kryterium wykluczenia stanowił wiek powyżej 50 lat) do 38 lat w badaniu Haibel 2008.

Mężczyźni w badaniach stanowili od 45% do 63% populacji (odpowiednio w badaniu ABILITY-1 i Dougados 2014).

Średni czas trwania objawów choroby w badaniach wynosił od 2,5 do 10 lat (odpowiednio w badaniach Dougados 2014 i ABILITY-1).

Średni poziom aktywności choroby mierzony przy użyciu wskaźników BASDAI i ASDAS był bardzo zbliżony we wszystkich analizowanych badaniach. Średnia wartość wskaźnika BASDAI kształtowała się na poziomie od 6,0 w badaniu Dougados 2014 do 6,5 (w skali 0-10 cm VAS lub 0-10 pkt. NRS – skale liniowe, równoznaczne) w badaniach Haibel 2008 i RAPID-axSpA. Wartość wskaźnika ASDAS została przedstawiona we wszystkich badaniach poza Haibel 2008 i wynosiła średnio od 3,0 do 3,8 pkt. (odpowiednio w badaniach Dougados 2014 i RAPID-axSpA). Oznacza to wysoką średnią aktywność choroby wśród pacjentów.

Ruchomość kręgosłupa oceniano przy użyciu indeksu BASMI. Wynosił on średnio od 1,3 w badaniu Dougados 2014 do 3,2 (w skali 0-10 cm VAS lub 0-10 pkt. NRS) w badaniu RAPID-axSpA.

Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego występowało u ok. 43% chorych w badaniu Dougados 2014 i 36% w badaniu ABILITY-1.

Różnice widoczne były również w obecności zmian zapalnych w obrazie MRI, którą stwierdzono u 48% pacjentów w badaniu ABILITY-1, 54% i 65% pacjentów odpowiednio w badaniach RAPID-axSpA i Haibel 2008, ale aż u 81% chorych w badaniu Dougados 2014.

Charakterystyki pacjentów włączonych do analizowanych badań były do siebie zbliżone, natomiast proces randomizacji w poszczególnych badaniach był skuteczny i nie obserwowano istotnych różnic w charakterystyce chorych randomizowanych do różnych grup. Dla analizowanych subpopulacji nie przedstawiono osobnej charakterystyki chorych.

[REDACTED]

Tabela 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych.

Badanie	Liczebność populacji, N	Wiek, lata, średnia (SD)	Mężczyźni, n (%)	Obecność antygenu HLA-27, n (%)	Czas trwania objawów, lata, średnia (SD)	BASDAI (VAS 0-10 cm lub NRS 0-10 pkt.), średnia (SD)	BASFI (VAS 0 10 cm lub NRS 0-10 pkt.), średnia (SD)	CRP, mg/l, średnia(SD)	Podwyższone stężenie CRP we krwi, n (%)
etanercept									
Dougados 2014									
ETN + NLPZ	106	31,9 (7,8)	68 (64,1)	71 (67,0)	2,4 (1,9)	6,0 (1,8)	4,2 (2,5)	6,8 (10,6)	48 (45,3)
PLA + NLPZ	109	32,0 (7,8)	62 (56,9)	83 (76,2)	2,5 (1,8)	6,0 (1,9)	3,9 (2,5)	6,4 (10,5)	44 (40,4)
adalimumab									
ABILITY-1									
ADA	91	37,6 (11,3)	44 (48,4)	75 (82,4)	10,1 (9,0)	6,4 (1,5)	4,5 (1,9)	6,8 (11,8)	29 (31,9)
PLA	94	38,4 (10,4)	40 (42,6)	70 (74,4)	10,1 (8,8)	6,5 (1,6)	4,9 (2,3)	7,6 (10,2)	37 (39,4)
Haibel 2008									
ADA	22	38 (25-64)	9 (40,9)	13 (59,1)	7 (2-16)	6,7 (4,2-7,9)	5,4 (2,0)	6,2 (5,8)	bd
PLA	24	37 (26-54)	12 (50,0)	18 (75,0)	8 (1-24)	6,3 (4,2-8,9)	4,9 (1,6)	7,8 (7,0)	bd
certoizumab pegol									
RAPID-axSpA									
CZP 200mg	46	36,6 (13,0)	20 (43,5)	34 (73,9)	4,8 (0,3- 34,2)	6,5 (1,4)	4,8 (2,2)	10,0 (2,0-52,0)	bd
CZP 400mg	51	37,5 (10,8)	27 (52,9)	37 (72,5)	7,3 (0,3- 25,3)	6,6 (1,6)	5,1 (2,4)	12,1 (0,1-120,0)	bd
PLA	50	38,0 (11,8)	24 (48,0)	39 (78,0)	4,5 (0,5- 41,5)	6,4 (1,5)	4,9 (2,2)	13,5 (0,2-156,2)	bd

* badane testem CRP wysokiej czułości (ang. *high-sensitivity CRP*, hsCRP); ** poziom hsCRP > 3 mg/l; *** połączenie wyniku standardowego testu na CRP (przekonwertowanego na mg/l) i wartości hs CRP; **** stężenie CRP > 6 mg/l; ***** średnia (zakres); # dane z tabeli podsumowującej wyniki drugorzędowych punktów końcowych; ## mediana (zakres); ###w grupie chorych, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku i mieli jeden ważny pomiar ASAS20 wartości na początku badania i w trakcie (wszyscy chorzy zgodnie z analizą ITT minus 1 chory w grupie placebo).

Tabela 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – cd.

Badanie	Liczebność populacji, N	ASDAS, pkt, średnia(SD)	BASMI (VAS 0-10 cm lub NRS 0-10 pkt), średnia (SD)	Ból pleców (VAS 0-10 cm lub NRS 0-10 pkt), średnia (SD)	Obecność zmian zapalnych w obrazie MRI, n (%)	Jednoczesne przyjmowanie NLPZ, n (%)	Jednoczesne przyjmowanie DMARD, n (%)	Wcześniejsze leczenie antyTNFα, n (%)
etanercept								
Dougados 2014								
ETN + NLPZ	106	3,0 (0,9)	1,4 (1,3)	5,5 (2,4)	87 (82,1)	106 (100,0)	21 (19,8)	bd
PLA + NLPZ	109	3,0 (1,0)	1,2 (1,3)	5,5 (2,4)	87 (79,8)	109 (100,0)	21 (19,3)	bd
adalimumab								
ABILITY-1								
ADA	91	3,2 (0,8)	2,7 (1,3)	6,9 (1,8)	46 (50,5)	72 (79,1)	17 (18,7)	0 (0)
PLA	94	3,4 (0,8)	2,7 (1,2)	7,0 (1,7)	43 (45,7)	74 (78,7)	16 (17,0)	0 (0)
Haibel 2008								
ADA	22	bd	**	**,**	12 (54,5)	bd	bd	bd
PLA	24	bd	1,3 (1,6)	7,1 (1,6)	18 (75,0)	bd	bd	bd
certolizumab pegol								
RAPID-axSpA								
CZP 200mg	46	3,7 (0,8)	3,1 (1,4)	bd	23 (50,0)	38 (82,6)	10 (21,7)	4 (8,7)
CZP 400mg	51	3,8 (0,8)	3,3 (1,5)	bd	26 (51,0)	44 (86,3)	11 (21,6)	2 (3,9)
PLA	50	3,8 (0,9)	3,1 (1,6)	bd	31 (62,0)	41 (82,0)	16 (32,0)	10 (20,0)

DMARD - leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*);

* z kryteriów wykluczenia; ** dane z tabeli podsumowującej wyniki drugorzędowych punktów końcowych; *** ból ogólny; **** w grupie chorych, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku i mieli jeden ważny pomiar ASAS20 wartości na początku badania i w trakcie (wszyscy chorzy zgodnie z analizą ITT minus 1 chory w grupie placebo); ***** zapalenie stawów.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

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

Należy zaznaczyć, że ocena docelowej populacji chorych, tj. z nr-axSpA stanowiła w badaniu RAPID-axSpA ocenę dodatkową i obejmowała jedynie główne punkty końcowe. W tabeli poniżej wymieniono pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe dla całej populacji badania RAPID-axSpA, tj. chorych ze spondyloartropatią osiową – z ZZSK i nr-axSpA.

Tabela 14. Zestawienie punktów końcowych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Dougados 2014	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 zdefiniowane w rekomendacjach EMA z 2005 r. (definicja pod tabelą). 	<ul style="list-style-type: none"> ASDAS ID (ang. <i>ASDAS inactive disease</i>) - odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą (jako zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS) – ASDAS <1,3; odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 (domeny zdefiniowane w rekomendacjach EMA z 2009 r. (definicja pod tabelą); BASDAI 50 - odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania osiągnęli 50-procentową poprawę według wskaźnika BASDAI; zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS (ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>) na podstawie stężenia białka CRP - ASDAS-CRP; BASDAI (0–10-cm VAS); ocena ogólnej aktywności choroby wg pacjenta (0–10 cm VAS); ocena całkowitego bólu pleców (0–10 cm VAS); ocena porannej sztywności (0–10 cm VAS); BASFI (0–10-cm VAS); BASMI (0–10-cm VAS); ocena MASES zapalenia przyczepów ścięgniastych (ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>); zmiana stężenia białka hsCRP; zmiana oceny wg SPARCC (wskaźnik SPARCC, ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>) zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI w 12 tygodniu; zmiana stanu zapalnego w MRI stawów krzyżowo-biodrowych wg SPARCC w 12 tygodniu;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ABILITY-1	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 wg EMA2009. 	<ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane. odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 wg EMA 2009;⁴⁰ ASAS PR (częściowa remisja ASAS, ang. <i>ASAS partial remission</i>); ASAS5/6; BASDAI (0–10-cm VAS); BASDAI 50; ASDAS; ASDAS CII (ang. <i>ASDAS clinically important improvement</i>) – redukcja ASDAS o $\geq 1,1$; ASDAS MI (ang. <i>ASDAS major improvement</i>) – redukcja ASDAS o $\geq 2,0$; ASDAS ID (ang. <i>ASDAS inactive disease</i>) – ASDAS < 1,3; MASES; BASMI (0–10-cm VAS); jakość życia (ang. <i>36-Item Short Form V.2 Health Survey, SF-36</i>); HAQ-S (<i>Health Assessment Questionnaire modified for Spondyloarthropathies</i>); zmiany stanu zapalnego w obrazie MR kręgosłupa (wskaźnik SPARCC, ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>); zdarzenia niepożądane.
Haibel 2008	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 wg EMA 2005. 	<ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane. BASDAI 50; ASAS20 wg EMA 2005; ASAS PR; średnia redukcja pomiaru aktywności choroby; średnia poprawa aktywności fizycznej; średnia poprawa HRQoL (ang. <i>health-related quality of life</i>); zdarzenia niepożądane.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
RAPID-axSpA	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 (zgodnie z definicją umieszczoną pod tabelą). 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 w 24 tygodniu zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali BASFI, BASDAI i BASMI w 12. i 24. tygodniu, odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 wg EMA2009⁴⁰ ASAS5/6 lub z częściową remisją ASAS, odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi BASDAI 50 (zwiększenie BASDAI o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości początkowej), pozostałe dodatkowe punkty końcowe: ASDAS MI, ASDAS ID (ASDAS <1,3), zdarzenia niepożądane.

CRP - białko C-reaktywne (ang. *C-Reactive Protein*);

Definicja kryteriów odpowiedzi ASAS w badaniach.

Kryteria odpowiedzi ASAS składają się z poprawy w co najmniej 3 z 4 poniższych domen:^{39,40}

- ogólna ocena zdrowia przez pacjenta (w skali VAS lub NRS) w ciągu ostatniego tygodnia;
- całkowity i nocny ból pleców w ciągu ostatniego tygodnia (domena złożona; definicja wg EMA 2005³⁹ przyjęta dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu Dougados 2014 i pierwszorzędowych oraz drugorzędowych punktów końcowych w badaniu Haibel 2008) lub całkowity ból pleców (definicja wg EMA 2009,⁴⁰ przyjęta dla innych niż pierwszorzędowy punktów końcowych dotyczących kryteriów odpowiedzi ASAS w badaniu Dougados 2014 oraz dla kryteriów odpowiedzi ASAS w badaniu ABILITY-1 i RAPID-axSpA);
- niepełnosprawność funkcjonalna w skali BASFI;
- stan zapalny kręgosłupa (średnia z 5. i 6. podpunktu indeksu BASDAI).

Kryteria odpowiedzi ASAS20 obejmują co najmniej 20-procentową poprawę i przynajmniej 10 mm poprawę w skali VAS (w skali od 0 do 100 mm; badania Dougados 2014 i ABILITY-1) lub poprawę o co najmniej 1 j. w skali NRS (skala od 0 do 10; badania RAPID-axSpA i Haibel 2008) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS pogorszenie dla czwartej z domen.³⁹

Kryteria odpowiedzi ASAS40 obejmują co najmniej 40-procentową poprawę i przynajmniej 20 mm poprawę w skali VAS (w skali od 0 do 100 mm; badania Dougados 2014 i ABILITY-1) lub poprawę o co najmniej 2 j. w skali NRS (skala od 0 do 10; badanie Haibel 2008) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w czwartej z nich.^{39, 40}

W badaniu RAPID-axSpA drugorzędowy punkt końcowy dotyczący odpowiedzi ASAS40 zdefiniowano jako co najmniej 40-procentową poprawę w domenach ASAS bez pogorszenia w żadnej z nich.

Kryteria odpowiedzi ASAS 5/6 obejmują co najmniej 20-procentową poprawę w 5 z 6 domen ASAS, w tym dotyczących ruchomości kręgosłupa i CRP.

Częściowa remisja ASAS (ang. *ASAS partial remission*, ASAS PR) obejmuje ocenę ≤ 2 j. w skali NRS we wszystkich 4 domenach.

Kryteria oceny wg skali ASDAS:⁴¹

- ASDAS MI oznaczające znaczną poprawę w ocenie w skali ASDAS (ang. *ASDAS major improvement*) - redukcja ASDAS o $\geq 2,0$,
- ASDAS ID oznaczające nieaktywną postać choroby wg skali ASDAS (ang. *ASDAS inactive disease*) - ASDAS $< 1,3$,
- ASDAS CII oznaczające klinicznie istotną poprawę w ocenie w skali ASDAS (ang. *ASDAS clinically important improvement*) - redukcja ASDAS o $\geq 1,1$.

Pozostałe stosowane w niniejszej analizie punkty końcowe zdefiniowane zostały w aneksie 11.5.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Przyczyny przerywania badania w fazie przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby (przed zmianą grup) zestawiono w Tabeli 15.

Należy zaznaczyć, że w badaniu RAPID-axSpA brak jest danych odnośnie chorych, którzy przegrali leczenie w subpopulacji badania dotyczącej chorych z nr-axSpA – w poniższej tabeli zebrano dane dla całkowitej populacji badania RAPID-axSpA, tj. populacji chorych z ZZSK i nr-axSpA łącznie. Dodatkowym ograniczeniem danych dotyczących przerywania badania RAPID-axSpA jest to, że dotyczą one 24-tyg. okresu, tj. okresu obejmującego zmianę grup z PLA na CZP.

Wyniki dotyczące odsetka chorych, którzy przegrali badania opisano poniżej oraz przedstawiono w Tabeli 16 i na wykresach *forest plot*.

Analizę odsetków chorych w docelowej populacji chorych, którzy przegrali badania z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 1.

Tabela 15. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).

Badanie, grupa	Randomizowani	Niespełnienie kryteriów włączenia	Zdarzenia niepożądane	Wycofanie zgody/decyzja chorego	Odstępstwa od protokołu	Zgon	Utrata z obserwacji	Powody związane z bezpieczeństwem	Brak skuteczności	Inne przyczyny	Liczba (odsetek) chorych, którzy ukończyli badanie
etanercept											
Dougados 2014											
				*	*					**	
ETN + NLPZ	111	5 (4,5)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	100 (90)
PLA + NLPZ	114	5 (4,4)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	106 (93)
adalimumab											
ABILITY-1											
		*								***	
ADA	95	0 (0)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd	3 (3)	87 (92)
PLA	97	0 (0)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd	1(1)	92 (95)
Haibel 2008											
ADA	22	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22 (100)
PLA	24	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24 (100)
certolizumab pegol – całkowita populacja badania RAPID-axSpA, tj. populacja chorych z ZZSK i nr-axSpA łącznie											
RAPID-axSpA											
CZP 200mg	111	0 (0)	2 (1,8)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	105 (94,6)
CZP 400mg	107	3 (2,8)	3* (2,8)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)	3 (2,8)	3 (2,8)	3 (2,8)	98 (91,6)
PLA	107	2 (1,9)	2 (1,9)	1 (0,9)	6 (5,6)	0 (0)	1 (0,9)	2 (1,9)	2 (1,9)	2 (1,9)	95 (88,8)

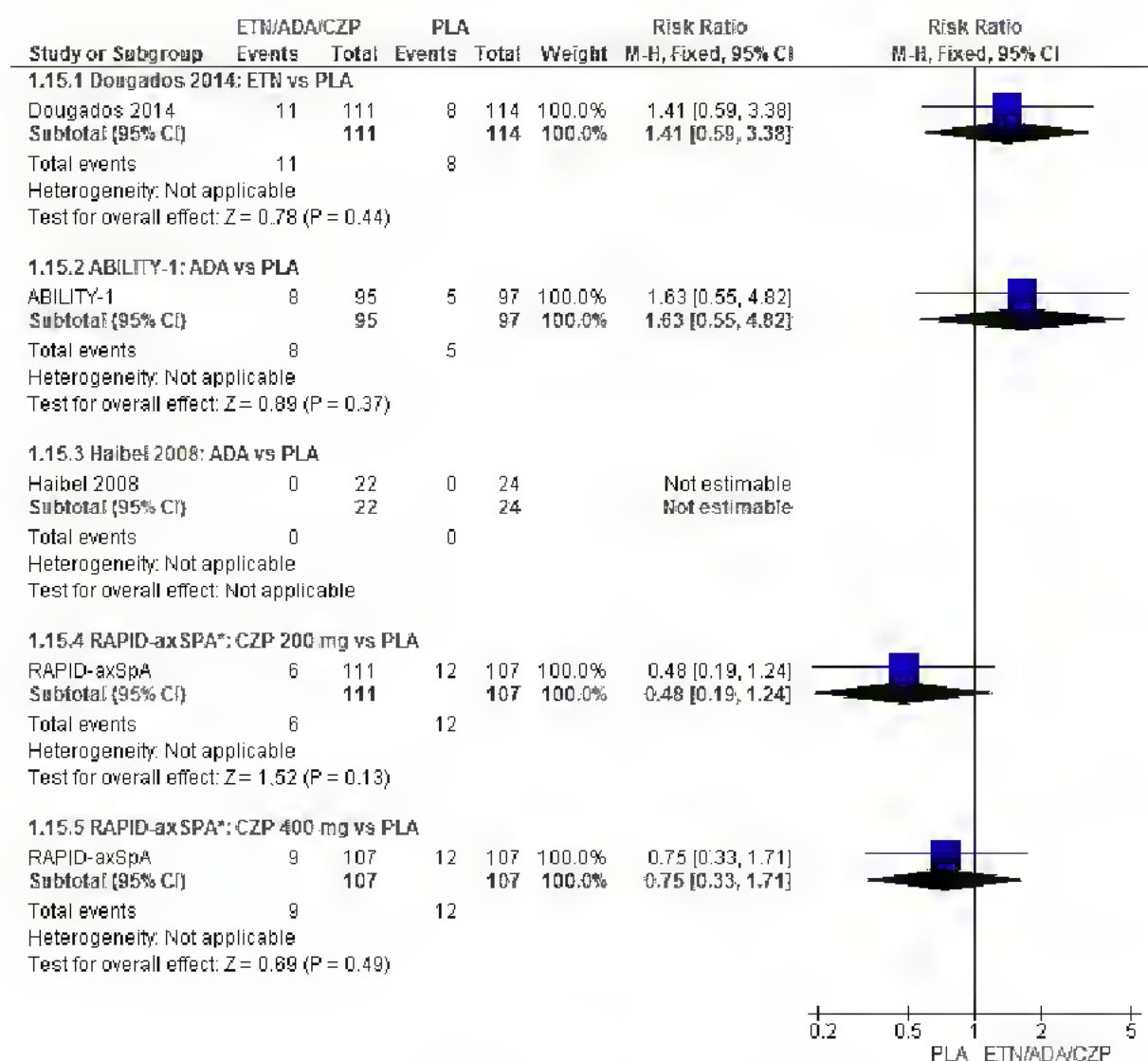
* włączono w „inne przyczyny”; ** pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu lub nastąpiły odstępstwa od protokołu; *** ciąża, brak efektów lub naruszenie kryteriów włączenia; # w ocenie bezpieczeństwa wymieniono 4 chorych (3,7%).

We wszystkich analizowanych badaniach odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania był porównywalny w grupie interwencji, tj. ETN, ADA, CZP 200 mg i CZP 400 mg i placebo.

Tabela 16. Chorzy, którzy nie ukończyli badań.

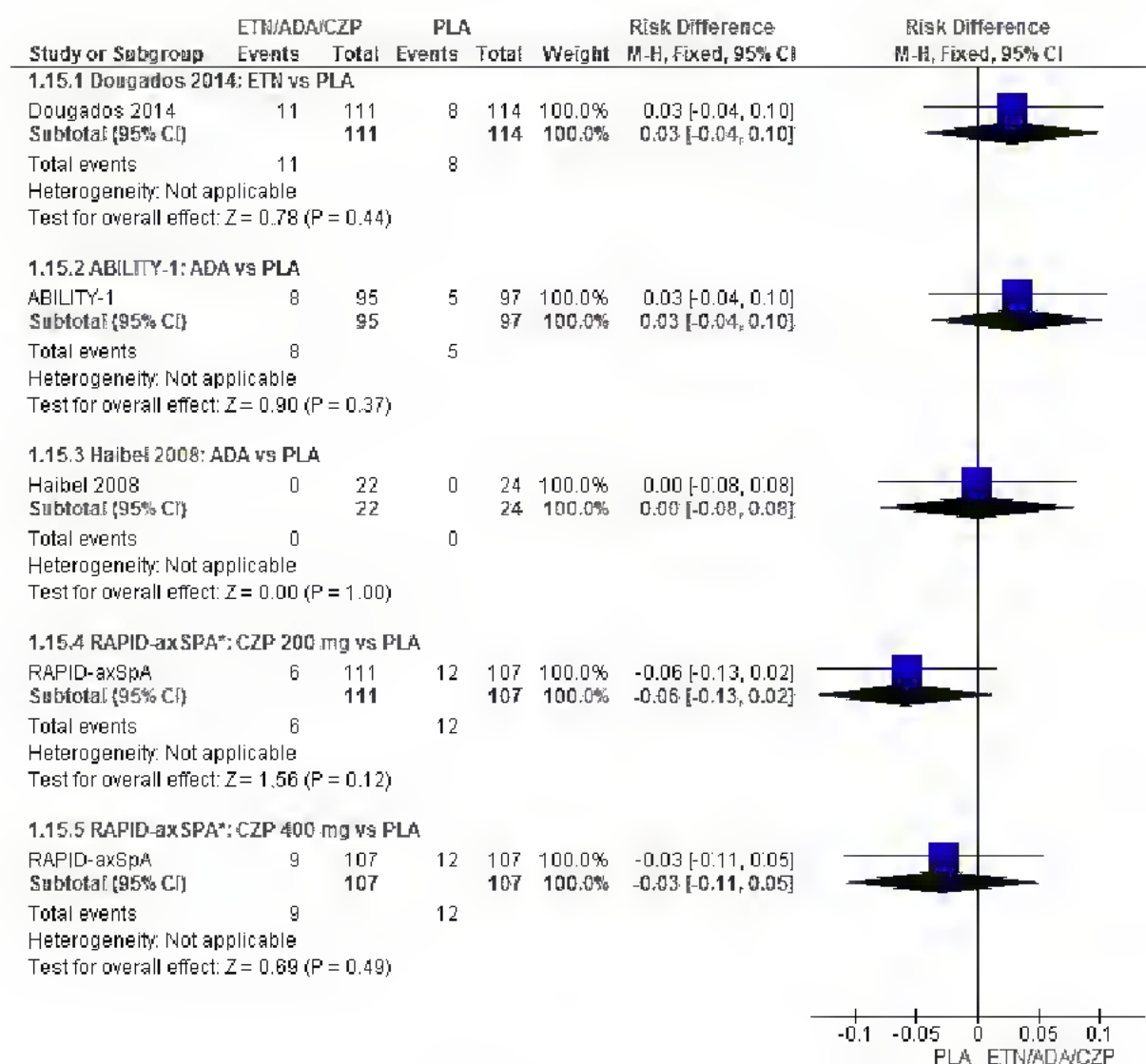
Badanie, porównanie	N _i /N _k	Liczba chorych, którzy nie ukończyli badania	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Dougados 2014							
ETN vs PLA	111/114	11/8	1,41 [0,59; 3,38]	ns	0,03 [-0,04; 0,10]	ns	na
ABILITY-1							
ADA vs PLA	95/97	8/5	1,63 [0,55; 4,82]	ns	0,03 [-0,04; 0,10]	ns	na
Haibel 2008							
ADA vs PLA	22/24	0/0	-	-	0,00 [-0,08; 0,08]	ns	na
RAPID-axSpA – całkowita populacja badania RAPID-axSpA, tj. populacja chorych z ZZSK i nr-axSpA łącznie							
CZP 200 mg vs PLA	111/107	6/12	0,48 [0,19; 1,24]	ns	-0,06 [-0,13; 0,02]	ns	na
CZP 400 mg vs PLA	107/107	9/12	0,75 [0,33; 1,71]	ns	-0,03 [-0,11; 0,05]	ns	na

Rysunek 3. Chorzy, którzy nie ukończyli badań (RR).



* całkowita populacja badania RAPID-axSpA, tj. populacja chorych z ZZSK i nr-axSpA łącznie (brak danych w populacji docelowej).

Rysunek 4. Chorzy, którzy nie ukończyli badań (RD).



* całkowita populacja badania RAPID-axSpA, tj. populacja chorych z ZZSK i nr-axSpA łącznie (brak danych w populacji docelowej).

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie inhibitorów TNF- α w porównaniu z placebo po nieskuteczności NLPZ u chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych.

Porównanie etanerceptu z placebo przeprowadzono w oparciu o badanie Dougados 2014 (porównanie bezpośrednie, *head-to-head*).

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania etanerceptu z adalimumabem i certolizumabem pegol w analizowanej populacji (brak opublikowanych badań *head-to-head*), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badania Dougados 2014 (etanercept w porównaniu z placebo) oraz badań ABILITY-1 i Haibel 2008 (adalimumab w porównaniu z placebo), i badania RAPID-axSpa (certolizumab pegol w porównaniu z placebo). W celu przeprowadzenia porównania pośredniego etanerceptu z adalimumabem i certolizumabem pegol przez wspólny komparator - placebo - wykorzystano metodę Buchera²⁶ (patrz aneks 11.1).

W przypadku porównania etanerceptu z adalimumabem w analizie nie uwzględniono porównania w odniesieniu do ciągłych punktów końcowych ze względu na brak wystarczających danych do przeprowadzenia takiej analizy w badaniach włączonych dla adalimumabu (podano jedynie średnią zmianę dla parametrów ciągłych).

W przypadku porównania etanerceptu z certolizumabem pegol uwzględniono punkty końcowe analizowane w obu badaniach (tj. w badaniu Dougados 2014 i w badaniu RAPID-axSPA dla docelowej populacji chorych; w przypadku badania RAPID-axSPA korzystano ze szczegółowych wyników zebranych w tabeli S4 w załączniku do badania).

W badaniu Dougados 2014 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 z uwzględnieniem definicji domeny bólu jako całkowitego i nocnego bólu pleców (wg zaleceń Europejskiej Agencji Leków dotyczących badań klinicznych w ZZSK z 2005 roku), podczas gdy inne punkty końcowe dotyczące kryteriów odpowiedzi ASAS uwzględniały jedynie całkowity ból pleców zgodnie z nowszymi zaleceniami Europejskiej Agencji Leków z 2009 r.⁴⁰

W badaniach ABILITY-1 i Haibel 2008 pierwszorzędowy punkt końcowy również stanowił odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40. W przypadku badania ABILITY-1 domena oceny bólu w ramach tego punktu końcowego zdefiniowana została jako całkowity ból pleców, podczas gdy w badaniu Haibel 2008 dotyczyła całkowitego i nocnego bólu pleców (brak jednoznacznego stwierdzenia w badaniu, jednakże ze względu na rok badania należy założyć, że stosowana była ta definicja). W związku z tym wyniki dla odsetka chorych z odpowiedzią ASAS40 przedstawiono osobno dla porównania pośredniego z uwzględnieniem wyników badania ABILITY-1 i Haibel 2008. W przypadku oceny

odsetka chorych z odpowiedzią ASAS20 postanowiono zmetaanalizować wyniki badania Haibel 2008 i ABILITY-1 i porównać pośrednio z wynikami badania Dougados 2014, pomimo iż w badaniu Haibel 2008 zdefiniowano odmiennie domenę dotyczącą oceny bólu (ograniczenie analizy).

Z kolei w badaniu RAPID-axSpA pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20.

Do analizy skuteczności w badaniu Dougados 2014 włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i co najmniej jedną późniejszą wartość danego parametru.

Skuteczność terapii w badaniu ABILITY-1 oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, za wyjątkiem siedmiu pacjentów wykluczonych z analizy z powodu stwierdzenia nieprzestrzegania protokołu badania przez badacza w jednym z ośrodków.

Skuteczność terapii w badaniu Haibel 2008 oceniano w populacji wszystkich chorych (żaden z pacjentów nie przerwał ani nie został wycofany z badania w ciągu 12 tygodni fazy właściwej badania).

W badaniu RAPID-axSpA wyniki dla docelowej populacji chorych przedstawiono u wszystkich randomizowanych chorych w tej podgrupie.

Wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych pochodzą z pierwszych 12 tygodni obserwacji przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby.

5.1 Etanercept versus placebo

Skuteczność etanerceptu w porównaniu z placebo po nieskuteczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych oceniano w badaniu Dougados 2014. Chorych randomizowano do grupy otrzymującej etanercept w dawce 50 mg/tyg. oraz do grupy przyjmującej placebo (obie grupy kontynuowały leczenie NLPZ).

Analizę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 (wg EMA 2005 i EMA 2009),
- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 (wg EMA 2009),
- odsetek chorych z ASDAS ID (tj. nieaktywną postacią choroby),
- odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50,
- zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS,
- zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI,
- zmiana oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI,
- zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI,
- zmiana stężenia białka C-reaktywnego
- zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta,
- zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców,
- zmiana poziomu sztywności porannej,
- zmiana liczby obrzękniętych stawów,
- zmiana liczby bolesnych stawów,
- zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych wg MASES,
- zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI,
- zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI.

W badaniu Dougados 2014 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 z uwzględnieniem definicji domeny bólu jako całkowitego i nocnego bólu pleców (wg zaleceń Europejskiej Agencji Leków dotyczących badań klinicznych w ZZSK z 2005 roku)³⁹, podczas gdy inne punkty końcowe dotyczące kryteriów odpowiedzi ASAS uwzględniały jedynie całkowity ból pleców zgodnie z nowszymi zaleceniami Europejskiej Agencji Leków z 2009 r.⁴⁰

W badaniu Dougados 2014 po 12-tygodniowej fazie przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo chorzy z grupy placebo przechodzili do grupy leczonej etanerceptem w ramach przedłużonej fazy otwartej trwającej 92 tygodnie, stąd w analizie uwzględniono wyniki po pierwszych 12 tyg. badania, a w analizie dodatkowej przedstawiono opublikowane wyniki po 24 tyg. badania.

Do analizy skuteczności w badaniu włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i co najmniej jedną późniejszą wartość danego parametru.



W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności dla etanerceptu w porównaniu z placebo stosowanymi po nieskuteczności NLPZ raportowane w publikacji Dougados 2014.

Tabela 17. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA - zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 wg EMA 2005, n (%) / N	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 wg EMA 2009, n (%) / N	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, n (%) / N	Odsetek chorych z ASDAS ID, n (%) / N	Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, n (%) / N
Dougados 2014						
ETN + NLPZ	106	34 (32,4)/105	35 (33,3)/105	55 (52,4)/105	42 (40,0)/105	46 (43,8)/105
PLA + NLPZ	109	17 (15,7)/108	16 (14,8)/108	39 (36,1)/108	19 (17,4)/109	26 (23,9)/109

Tabela 18. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA - zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS pkt., średnia (SD) / N	Zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI pkt., średnia (SD) / N	Zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI pkt., średnia (SD) / N	Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI pkt., średnia (SD) / N	Zmiana stężenia CRP, mg/l, średnia (SD) / N
Dougados 2014						
ETN + NLPZ	106	-1,1 (1,0)	-2,0 (3,1)	-1,4 (2,1)	-0,3 (2,1)	-3,0 (11,3)
PLA + NLPZ	109	-0,5 (1,0)	-1,3 (3,1)	-0,8 (2,1)	-0,3 (1,0)	0,1 (10,4)

* badane testem CRP wysokiej czułości (ang. *high-sensitivity CRP*, hsCRP).

Tabela 19. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA - zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta, cm, średnia (SD)/N	Zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców, cm, średnia (SD)/N	Zmiana poziomu sztywności porannej, cm, średnia (SD)/N	Zmiana liczby obrzękniętych stawów, n, średnia (SD)/N	Zmiana liczby bolesnych stawów, n, średnia (SD)/N
Dougados 2014						
ETN + NLPZ	106	-2,1 (3,1)	-2,0 (3,1)	-2,3 (3,1)	-0,6 (1,0)	-1,6 (4,1)
PLA + NLPZ	109	-1,3 (3,1)	-1,1 (3,1)	-1,4 (3,1)	-0,3 (1,0)	-1,6 (4,2)

Tabela 20. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA - zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych wg MASES, pkt., średnia (SD)/N	Zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI, pkt., średnia (SD)/N	Zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI, pkt. (SD)/N
Dougados 2014				
ETN + NLPZ	106	-1,4 (3,1)	-3,8 (7,2)	-2,1 (5,1)
PLA + NLPZ	109	-0,7 (3,1)	-0,8 (6,3)	-1,2 (5,2)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.1.2 Populacja ogólna

5.1.2.1 Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40

W badaniu Dougados 2014 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 z uwzględnieniem definicji domeny bólu jako całkowitego i nocnego bólu pleców (wg zaleceń Europejskiej Agencji Leków dotyczących badań klinicznych w ZZSK z 2005 roku).³⁹

Po 12 tyg. obserwacji w badaniu Dougados 2014 odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną według kryteriów ASAS40 opisanych w rekomendacji EMA z 2005 r. był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż placebo (RR=2,06

[95%CI: 1,23; 3,45], p=0,006; RD=0,17 [95%CI: 0,05; 0,28], p=0,004; NNT_{12tyg.}=6 [95%CI: 4; 20]).

W badaniu oceniono również odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 z uwzględnieniem jedynie całkowitego bólu pleców zgodnie z nowszymi zaleceniami Europejskiej Agencji Leków z 2009 r. ⁴⁰

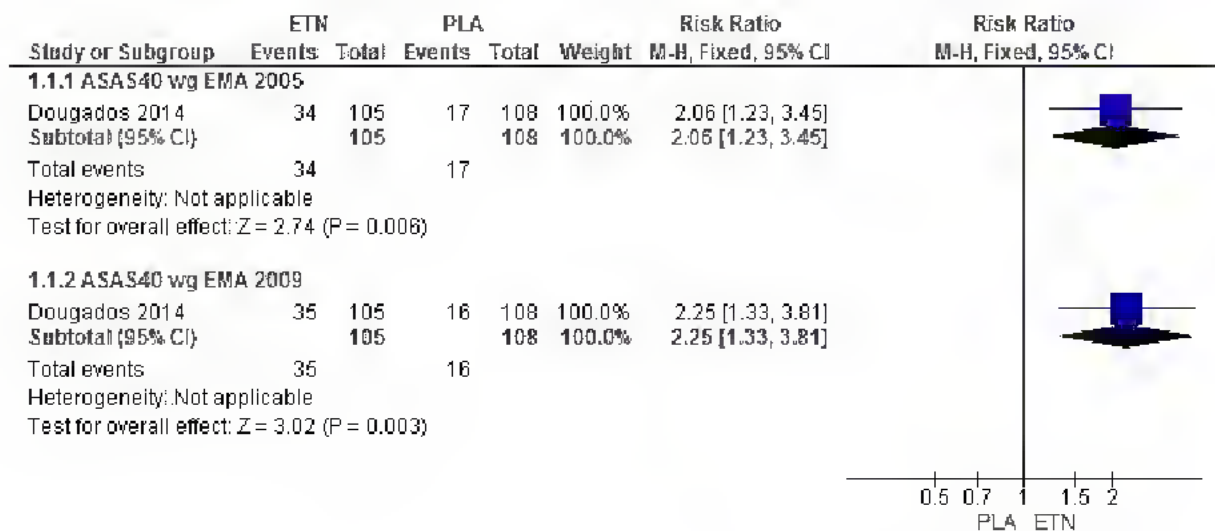
Po 12 tyg. obserwacji w badaniu Dougados 2014 odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną według kryteriów ASAS40 (wg EMA z 2009 r.) był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż placebo (RR=2,25 [95%CI: 1,33; 3,81], p=0,003; RD=0,19 [95%CI: 0,07; 0,30], p=0,001; NNT_{12tyg.}=6 [95%CI: 4; 15]).

Tabela 23. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 po 12 tyg.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40*	105/108	2,06 [1,23; 3,45]	0,006	0,17 [0,05; 0,28]	0,004	6 [4; 20]
odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40**	105/108	2,25 [1,33; 3,81]	0,003	0,19 [0,07; 0,30]	0,001	6 [4; 15]

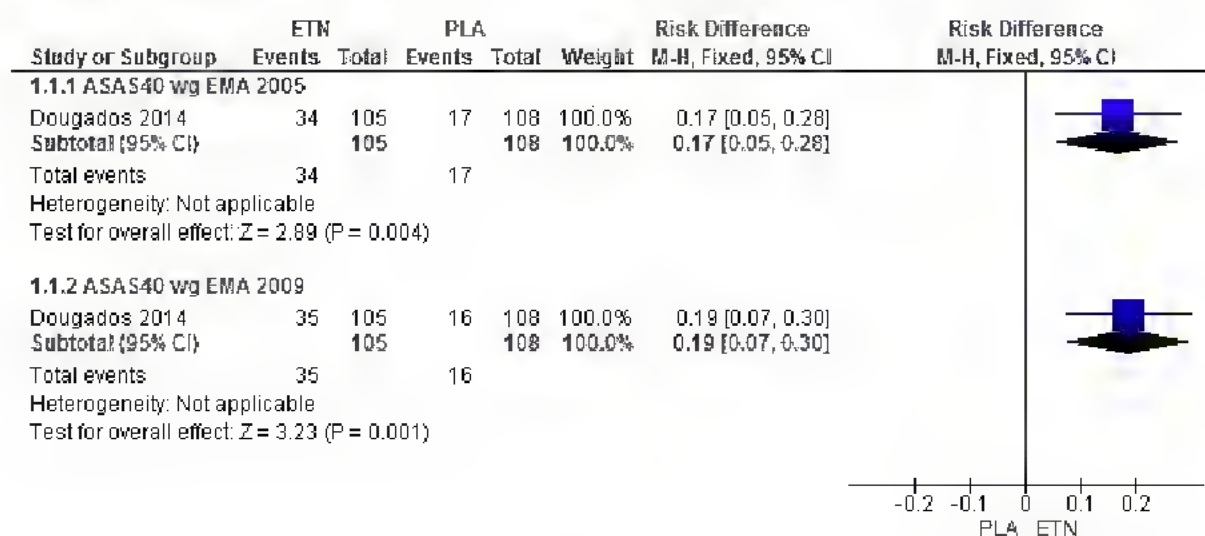
* wg EMA 2005 (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Dougados 2014); ** wg EMA 2009.

Rysunek 11. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 (RR).



* wg EMA 2005 (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Dougados 2014); ** wg EMA 2009.

Rysunek 12. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 (RD).



* wg EMA 2005 (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Dougados 2014); ** wg EMA 2009.

5.1.2.2 Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20

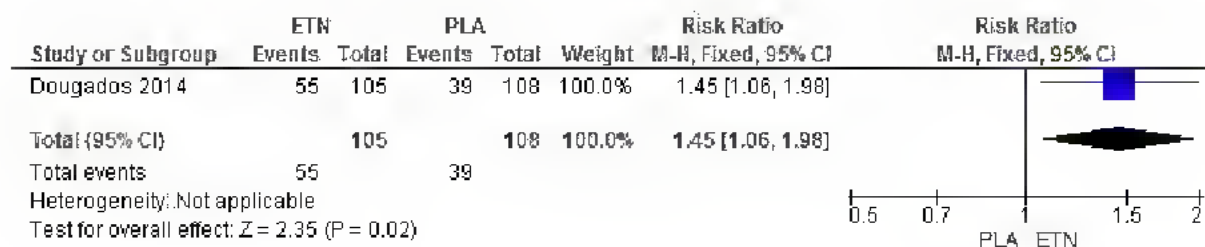
Po 12 tyg. obserwacji w badaniu Dougados 2014 odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną według kryteriów ASAS20 (wg EMA z 2009 r.) był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż placebo (RR=1,45 [95%CI: 1,06; 1,98], p=0,02; RD=0,16 [95%CI: 0,03; 0,29], p=0,02; NNT_{12tyg.}=7 [95%CI: 4; 34]).

Tabela 24. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 po 12 tyg.

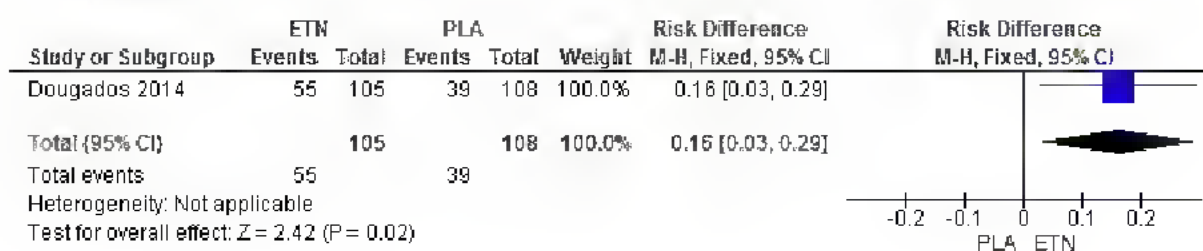
Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20*	105/108	1,45 [1,06; 1,98]	0,02	0,16 [0,03; 0,29]	0,02	7 [4; 34]

* wg EMA 2009.

Rysunek 13. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 (RR).



Rysunek 14. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 (RD).



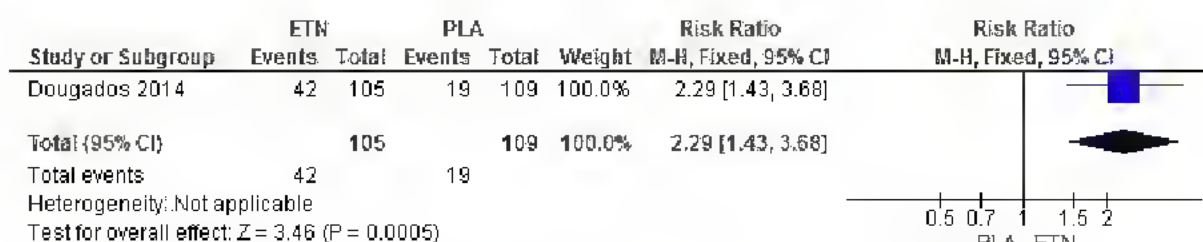
5.1.2.3 Odsetek chorych z ASDAS ID

Po 12 tyg. obserwacji w badaniu Dougados 2014 odsetek chorych z ASDAS ID, tj. nieaktywną postacią choroby, był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż placebo (RR=2,29 [95%CI: 1,43; 3,68], p=0,0005; RD=0,23 [95%CI: 0,11; 0,34], p=0,0002; NNT_{12tyg.}= 5 [95%CI: 3; 10]).

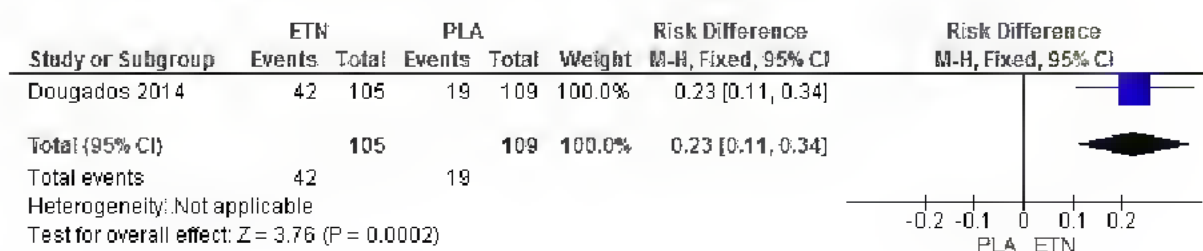
Tabela 25. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z ASDAS ID po 12 tyg.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odsetek chorych z ASDAS ID	105/109	2,29 [1,43; 3,68]	0,0005	0,23 [0,11; 0,34]	0,0002	5 [3; 10]

Rysunek 15. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z ASDAS ID (RR).



Rysunek 16. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z ASDAS ID (RD).



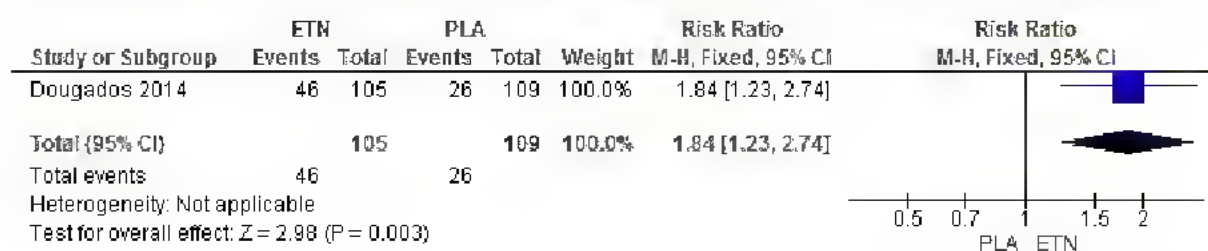
5.1.2.4 Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50

Po 12 tyg. obserwacji w badaniu Dougados 2014 odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną według kryteriów BASDAI 50 był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż placebo (RR=1,84 [95%CI: 1,23; 2,74], p=0,003; RD=0,20 [95%CI: 0,08; 0,32], p=0,002; NNT_{12tyg.}=5 [95%CI: 4; 13]).

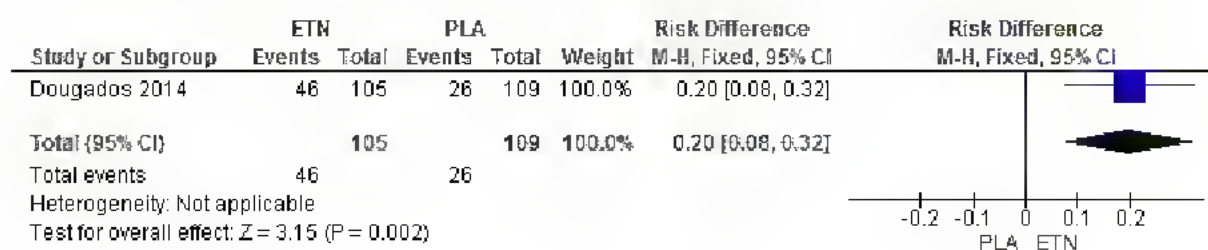
Tabela 26. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 po 12 tyg.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50	105/109	1,84 [1,23; 2,74]	0,003	0,20 [0,08; 0,32]	0,002	5 [4; 13]

Rysunek 17. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 (RR).



Rysunek 18. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 (RD).



5.1.2.5 Zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS

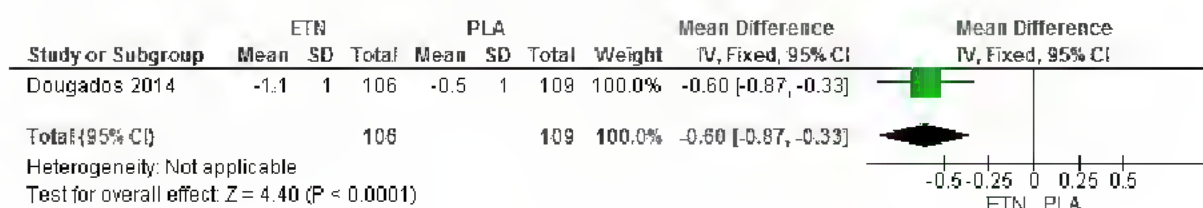
W badaniu Dougados 2014 po 12 tygodniach obserwacji w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny aktywności choroby w skali ASDAS w porównaniu do grupy placebo (-1,1 pkt. vs -0,5 pkt., $p < 0,001$, wyniki ANCOVA**). Wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących także osiągnął poziom istotności statystycznej (MD=-0,60 pkt. [95%CI: -0,87; -0,33], $p < 0,0001$) – wynik na korzyść etanerceptu.

Tabela 27. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS.

Punkt końcowy	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS, pkt.	106/109	-0,60 [-0,87; -0,33]	<0,0001

** Wyniki modelu ANCOVA (ang. *Analysis of Covariance*) ze zmiennymi: stosowanym leczeniem, występowaniem zmian zapalnych w badaniu MRI i regionem geograficznym.

Rysunek 19. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana wskaźnika ASDAS.



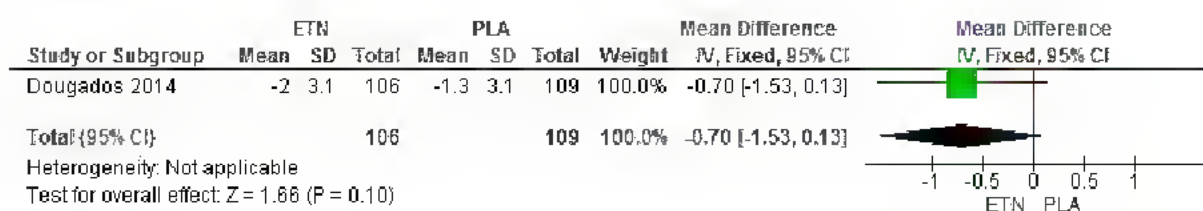
5.1.2.6 Zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI

W badaniu Dougados 2014 po 12 tygodniach obserwacji w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny aktywności choroby w skali BASDAI niż w grupie placebo (-2,0 pkt. vs -1,3 pkt., p=0,019, wyniki ANCOVA). Wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (MD=-0,70 pkt. [95%CI: -1,53, 0,13], p=0,10).

Tabela 28. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI.

Punkt końcowy	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI, pkt.	106/109	-0,70 [-1,53, 0,13]	0,10

Rysunek 20. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana wskaźnika BASDAI.



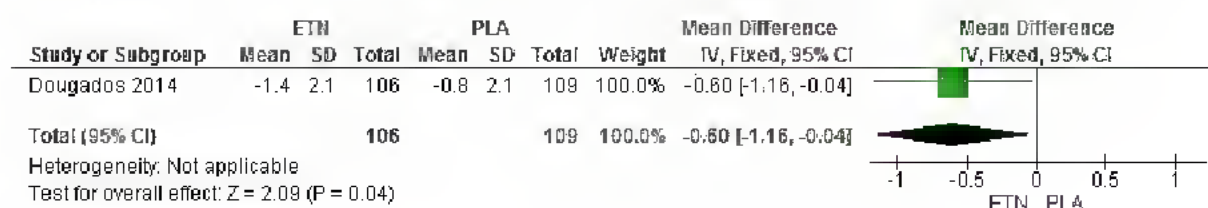
5.1.2.7 Zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI

W badaniu Dougados 2014 po 12 tygodniach obserwacji odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI w przypadku chorych leczonych etanerceptem w porównaniu do przyjmujących placebo (-1,4 pkt. vs -0,8 pkt., p=0,016, wyniki ANCOVA). Wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących także osiągnął poziom istotności statystycznej (MD=-0,60 pkt. [95%CI: -1,16; -0,04], p=0,04) – wynik na korzyść etanerceptu.

Tabela 29. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI.

Punkt końcowy	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI, pkt.	106/109	-0,60 [-1,16; -0,04]	0,04

Rysunek 21. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI.



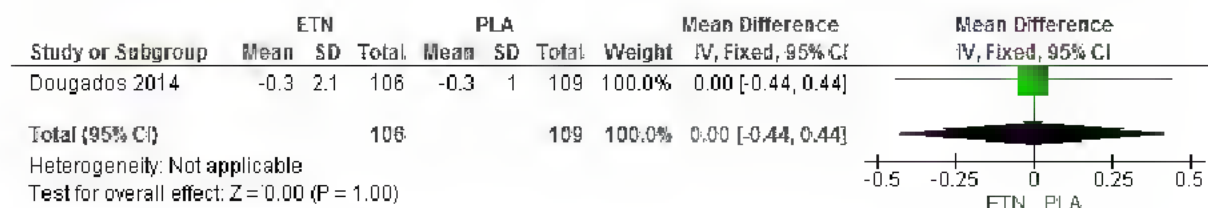
5.1.2.8 Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI

W badaniu Dougados 2014 po 12 tygodniach obserwacji w grupie etanerceptu i w grupie placebo obserwowano porównywalne zmiany oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI (-0,3 pkt. vs -0,3 pkt., p=ns, wyniki ANCOVA; MD=0,00 pkt. [95%CI: -0,44; 0,44] pkt., p=ns, wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących).

Tabela 30. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI.

Punkt końcowy	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, pkt.	106/109	0,00 [-0,44; 0,44]	ns

Rysunek 22. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI.



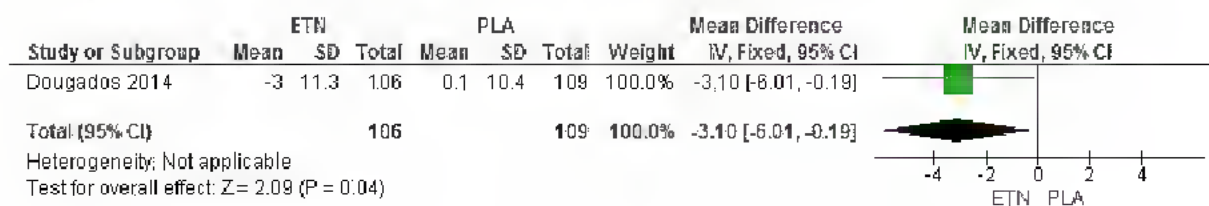
5.1.2.9 Zmiana stężenia CRP

W badaniu Dougados 2014 po 12 tygodniach obserwacji odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w przypadku chorych leczonych etanerceptem w porównaniu do przyjmujących placebo (-3,0 mg/l vs 0,1 mg/l, p=0,004, wyniki ANCOVA). Wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących również osiągnął poziom istotności statystycznej (MD=-3,10 mg/l [95%CI: -6,01; -0,19], p=0,04) – wynik na korzyść etanerceptu.

Tabela 31. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana stężenia CRP.

Punkt końcowy	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
zmiana stężenia CRP, mg/l	106/109	-3,10 [-6,01; -0,19]	0,04

Rysunek 23. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana stężenia CRP.



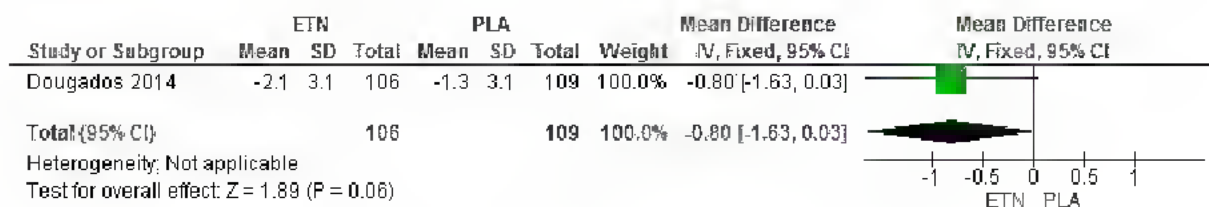
5.1.2.10 Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta

W badaniu Dougados 2014 po 12 tygodniach obserwacji odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta w skali VAS (od 0 do 10 cm) w przypadku chorych leczonych etanerceptem w porównaniu do przyjmujących placebo (-2,1 cm vs -1,3 cm, p=0,01, wyniki ANCOVA) – wynik na korzyść etanerceptu. Wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (MD=-0,80 cm [95%CI: -1,63, 0,03], p=0,06).

Tabela 32. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta.

Punkt końcowy	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta, cm	106/109	-0,80 [-1,63, 0,03]	0,06

Rysunek 24. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta.



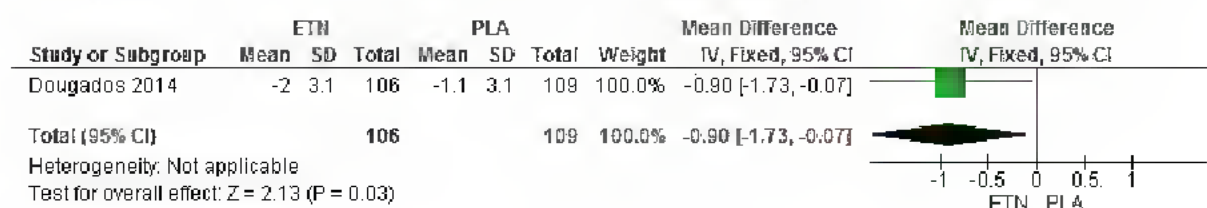
5.1.2.11 Zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców

W badaniu Dougados 2014 po 12 tygodniach obserwacji odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny całkowitego bólu pleców w skali VAS (od 0 do 10 cm) w przypadku chorych leczonych etanerceptem w porównaniu do przyjmujących placebo (-2,0 cm vs -1,1 cm, p=0,006, wyniki ANCOVA). Wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących również osiągnął poziom istotności statystycznej (MD=-0,90 cm [95%CI: -1,73, -0,07], p=0,03) – wynik na korzyść etanerceptu.

Tabela 33. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców.

Punkt końcowy	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców, cm	106/109	-0,90 [-1,73, -0,07]	0,03

Rysunek 25. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców.



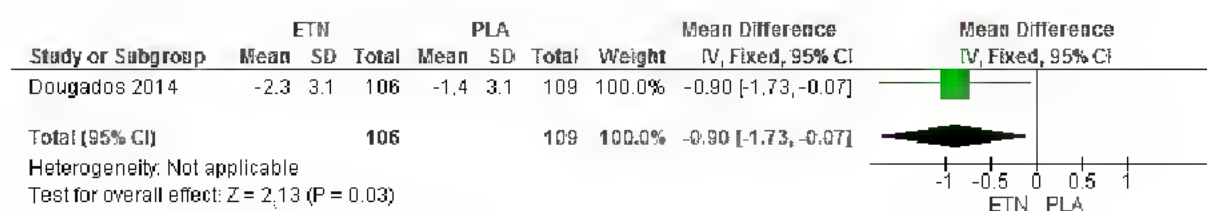
5.1.2.12 Zmiana poziomu sztywności porannej

W badaniu Dougados 2014 po 12 tygodniach obserwacji odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie poziomu sztywności porannej w skali VAS (od 0 do 10 cm) w przypadku chorych leczonych etanerceptem w porównaniu do przyjmujących placebo (-2,3 cm vs -1,4 cm, p=0,013, wyniki ANCOVA). Wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących również osiągnął poziom istotności statystycznej (MD=-0,90 cm [95%CI: -1,73, -0,07], p=0,03) – wynik na korzyść etanerceptu.

Tabela 34. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana poziomu sztywności porannej.

Punkt końcowy	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
zmiana poziomu sztywności porannej, cm	106/109	-0,90 [-1,73, -0,07]	0,03

Rysunek 26. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana poziomu sztywności porannej.



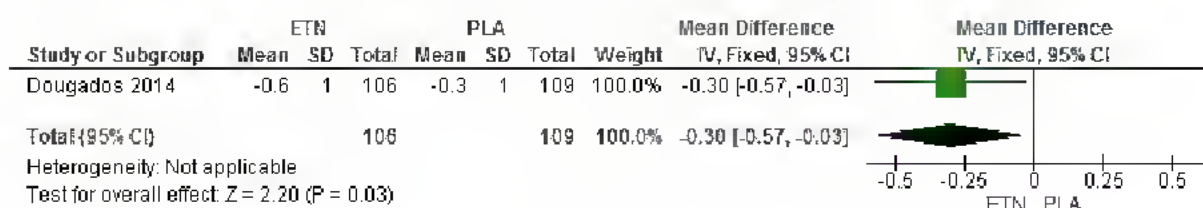
5.1.2.13 Zmiana liczby obrzękniętych stawów

W badaniu Dougados 2014 po 12 tygodniach obserwacji odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów w przypadku chorych leczonych etanerceptem w porównaniu do przyjmujących placebo (-0,6 vs -0,3, p=0,009, wyniki ANCOVA). Wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących również osiągnął poziom istotności statystycznej (MD=-0,30 [95%CI: -0,57, -0,03], p=0,03) – wynik na korzyść etanerceptu.

Tabela 35. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana liczby obrzękniętych stawów.

Punkt końcowy	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
zmiana liczby obrzękniętych stawów, n	106/109	-0,30 [-0,57, -0,03]	0,03

Rysunek 27. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana liczby obrzękniętych stawów.



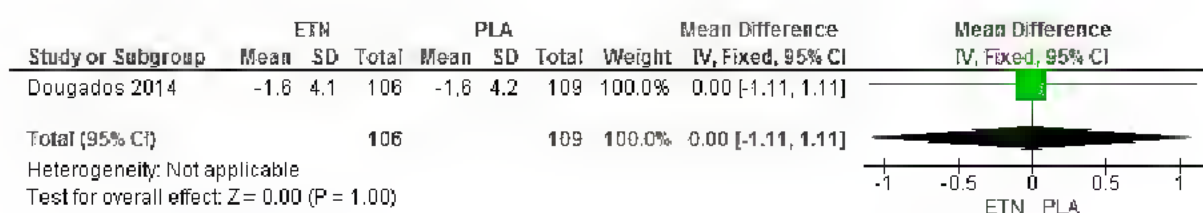
5.1.2.14 Zmiana liczby bolesnych stawów

W badaniu Dougados 2014 po 12 tygodniach obserwacji w grupie etanerceptu i w grupie placebo obserwowano porównywalne zmniejszenie liczby bolesnych stawów (-1,6 vs -1,6, p=0,989, wyniki ANCOVA). Wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących również wskazuje na porównywalne zmniejszenie liczby bolesnych stawów pomiędzy analizowanymi grupami - MD=0,00 [95%CI: -1,11; 1,11], p=ns, przy czym brak istotnej poprawy może wynikać z małego natężenia bólu w momencie rozpoczęcia badania.

Tabela 36. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana liczby bolesnych stawów.

Punkt końcowy	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
zmiana liczby bolesnych stawów, n	106/109	0,00 [-1,11, 1,11]	ns

Rysunek 28. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana liczby bolesnych stawów.



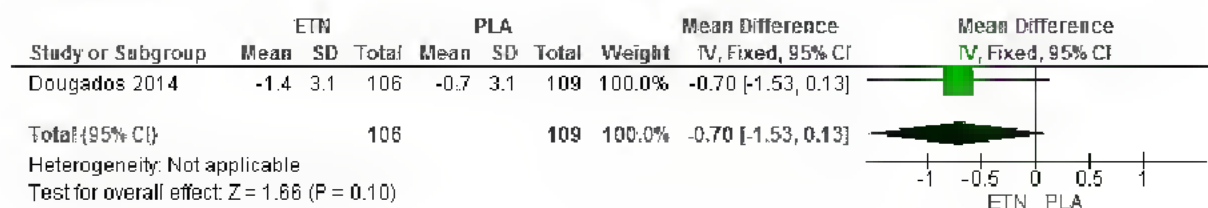
5.1.2.15 Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych wg MASES

W badaniu Dougados 2014 po 12 tygodniach obserwacji odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych wg MASES w przypadku chorych leczonych etanerceptem w porównaniu do przyjmujących placebo (-1,4 pkt. vs -0,7 pkt., p=0,017, wyniki ANCOVA) – wynik na korzyść etanerceptu. Wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (MD=-0,70 pkt. [95%CI: -1,53, 0,13], p=0,10).

Tabela 37. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych wg MASES.

Punkt końcowy	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych wg MASES, pkt.	106/109	-0,70 [-1,53, 0,13]	0,10

Rysunek 29. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych wg MASES.



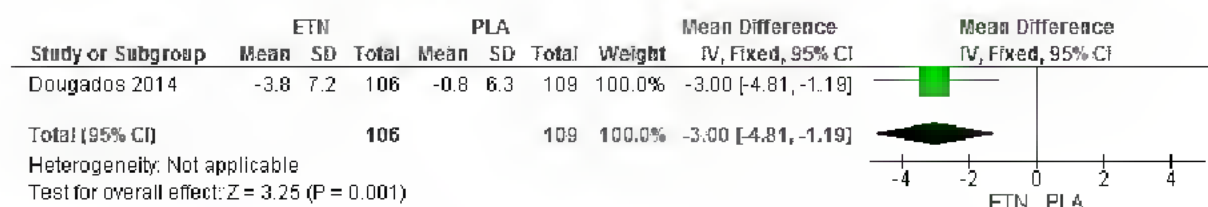
5.1.2.16 Zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI

W badaniu Dougados 2014 po 12 tygodniach obserwacji odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI w przypadku chorych leczonych etanerceptem w porównaniu do przyjmujących placebo (-3,8 vs -0,8, $p < 0,001$, wyniki ANCOVA). Wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących również osiągnął poziom istotności statystycznej (MD=-3,00 pkt. [-4,81, -1,19], $p = 0,001$) – wynik na korzyść etanerceptu.

Tabela 38. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI.

Punkt końcowy	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI, pkt.	106/109	-3,00 [-4,81, -1,19]	0,001

Rysunek 30. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI.



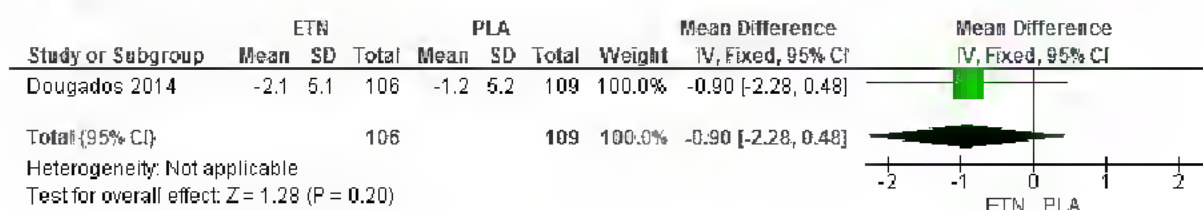
5.1.2.17 Zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI

W badaniu Dougados 2014 po 12 tygodniach obserwacji odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI w przypadku chorych leczonych etanerceptem w porównaniu do przyjmujących placebo (-2,1 pkt. vs -1,2 pkt., $p = 0,041$, wyniki ANCOVA) – wynik na korzyść etanerceptu. Wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (MD=-0,90 [95%CI: -2,28, 0,48], $p = 0,001$).

Tabela 39. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI.

Punkt końcowy	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI, pkt.	106/109	-0,90 [-2,28, 0,48]	ns

Rysunek 31. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI.



5.1.2.18 Wyniki z przedłużonej obserwacji

Po 12 tygodniach badania wszyscy chorzy, którzy ukończyli fazę prowadzoną metodą podwójnie ślepej próby, mieli możliwość przejścia do fazy otwartej i otrzymywania etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień oraz NLPZ.

W publikacji Dougados 2014 zamieszczono wyniki uzyskane po 12. tygodniach przedłużonej obserwacji. Oceniano te same punkty końcowe, które oceniano po fazie właściwej badania poza ASAS40 wg EMA 2005. W obu grupach uzyskano dalszą poprawę w zakresie większości punktów końcowych. W grupie pacjentów, którzy początkowo otrzymywali placebo zaobserwowano szybką zmianę w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej (poza BASMI) względem 12. tygodnia fazy właściwej. W grupie kontynuującej leczenie etanerceptem dalsza poprawa była niewielka lub osiągała fazę plateau.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności dla etanerceptu w porównaniu z placebo stosowanymi po nieskuteczności NLPZ raportowane w publikacji Dougados 2014 po 12. i 24. tygodniu badania.

Tabela 40. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA - zestawienie wyników po 12 i 24 tyg. obserwacji.

Czas trwania badania, grupa*	Liczebność populacji, N	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40*, n (%) / N	Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, n (%) / N	Odsetek chorych z ASDAS ID, n (%) / N	Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, n (%) / N
tydzień 12					
ETN	106	35 (33,3)/105	55 (52,4)/105	42 (40,0)/105	46 (43,8)/105
PLA	109	16 (14,8)/108	39 (36,1)/108	19 (17,4)/109	26 (23,9)/109
tydzień 24					
ETN → ETN	106	44 (44,0)/100	65 (65,0)/100	48 (47,0)/102	50 (50,0)/100
PLA → ETN	109	54 (51,9)/104	74 (71,2)/104	62 (58,5)/106	66 (62,9)/105

* we wszystkich grupach pacjenci przyjmowali dodatkowo NLPZ; ** wg EMA 2009.

Tabela 41. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA - zestawienie wyników po 12 i 24 tyg. obserwacji.

Czas trwania badania, grupa*	Liczebność populacji, N	Zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS, pkt., średnia (SD)/N	Zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI, pkt., średnia (SD)/N	Zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI, pkt., średnia (SD)/N	Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, pkt., średnia (SD)/N	Zmiana stężenia CRP, mg/l, średnia (SD)/N
tydzień 12						
ETN	106	-1,1 (1,0)/106	-2,0 (3,1)/106	-1,4 (2,1)/106	-0,3 (2,1)/106	-3,0 (11,3)/106
PLA	109	-0,5 (1,0)/109	-1,3 (3,1)/109	-0,8 (2,1)/109	-0,3 (1,0)/109	0,1 (10,4)/109
tydzień 24						
ETN → ETN	106	-1,5 (1,0)/106	-2,9 (2,1)/106	-1,9 (2,1)/106	-0,5 (1,0)/106	-4,6 (11,3)/106
PLA → ETN	109	-1,6 (1,0)/109	-3,3 (2,1)/109	-1,9 (2,1)/109	-0,3 (1,0)/109	-4,6 (10,4)/109

* we wszystkich grupach pacjenci przyjmowali dodatkowo NLPZ.

Tabela 42. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA - zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji cd.

Czas trwania badania, grupa*	Liczebność populacji, N	Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta, cm, średnia (SD)/N	Zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców, cm, średnia (SD)/N	Zmiana poziomu sztywności porannej, cm, średnia (SD)/N	Zmiana liczby obrzękniętych stawów, n, średnia (SD)/N	Zmiana liczby bolesnych stawów, n, średnia (SD)/N
tydzień 12						
ETN	106	-2,1 (3,1)	-2,0 (3,1)	-2,3 (3,1)	-0,6 (1,0)	-1,6 (4,1)
PLA	109	-1,3 (3,1)	-1,1 (3,1)	-1,4 (3,1)	-0,3 (1,0)	-1,6 (4,2)
tydzień 24						
ETN → ETN	106	-2,9 (3,1)	-2,8 (3,1)	-3,7 (3,1)	-0,8 (2,1)	-2,5 (4,1)
PLA → ETN	109	-3,2 (2,1)	-2,9 (2,1)	-4,0 (3,1)	-0,7 (2,1)	-2,8 (6,3)

* we wszystkich grupach pacjenci przyjmowali dodatkowo NLPZ.

Tabela 43. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA - zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji cd.

Czas trwania badania, grupa*	Liczebność populacji, N	Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych wg MASES, pkt., średnia (SD)/N	Zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI, pkt., średnia (SD)/N	Zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych kregostupa w badaniu MRI, pkt. (SD)/N
tydzień 12				
ETN	106	-1,4 (3,1)	-3,8 (7,2)	-2,1 (5,1)
PLA	109	-0,7 (3,1)	-0,8 (6,3)	-1,2 (5,2)
tydzień 24				
ETN → ETN	106	-1,8 (3,1)	bd	bd
PLA → ETN	109	-1,3 (3,1)	bd	bd

* we wszystkich grupach pacjenci przyjmowali dodatkowo NLPZ.

5.2 Etanercept versus adalimumab – porównanie pośrednie

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania etanerceptu z adalimumabem w analizowanej populacji (brak opublikowanych badań RCT porównujących oba leki), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badania Dougados 2014 (etanercept w porównaniu z placebo) oraz wyników badań ABILITY-1 i Haibel 2008 (adalimumab w porównaniu z placebo). W celu porównania pośredniego etanerceptu z adalimumabem wykorzystano metodę Buchera²⁶ (patrz aneks 11.1).

W badaniu Dougados 2014 dotyczącym porównania etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień z placebo po 12-tygodniowej fazie przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo chorzy z grupy placebo przechodzili do grupy leczonej etanerceptem w ramach przedłużonej fazy otwartej 12 tygodni.

Skuteczność adalimumabu w porównaniu z placebo po stwierdzeniu niedostatecznej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne oceniano w badaniu ABILITY-1 i Haibel 2008. Chorych randomizowano do grup leczonych adalimumabem 40 mg/2 tygodnie lub przyjmujących placebo. Część prowadzona metodą podwójnie ślepej próby w przypadku obu badań wynosiła 12 tygodni.

W związku z powyższym w analizie uwzględniono jedynie wyniki po 12 pierwszych tygodniach wszystkich trzech badań.

W analizie nie uwzględniono porównania w odniesieniu do ciągłych punktów końcowych ze względu na brak wystarczających danych do przeprowadzenia takiej analizy w badaniach włączonych dla adalimumabu (w badaniach tych podano jedynie średnią zmianę dla parametrów ciągłych).

Analizę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 (wg EMA 2005 i EMA 2009),
- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 (wg EMA 2009),
- odsetek chorych z ASDAS ID (tj. nieaktywną postacią choroby),
- odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50.

W badaniu Dougados 2014 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 z uwzględnieniem definicji domeny bólu jako całkowitego i nocnego bólu pleców (wg zaleceń Europejskiej Agencji Leków dotyczących badań klinicznych w ZZSK z 2005 roku),³⁹ podczas gdy inne punkty końcowe dotyczące kryteriów odpowiedzi ASAS uwzględniały jedynie całkowity ból pleców zgodnie z nowszymi zaleceniami Europejskiej Agencji Leków z 2009 r.⁴⁰

W badaniach ABILITY-1 i Haibel 2008 pierwszorzędowy punkt końcowy również stanowił odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi

ASAS40. W przypadku badania ABILITY-1 domena oceny bólu w ramach tego punktu końcowego zdefiniowana została jako całkowity ból pleców, podczas gdy w badaniu Haibel 2008 dotyczyła całkowitego i nocnego bólu pleców (brak jednoznacznego stwierdzenia w badaniu, jednakże ze względu na rok badania należy założyć, że stosowana była ta definicja). W związku z tym wyniki dla odsetka chorych z odpowiedzią ASAS40 przedstawiono osobno dla porównania pośredniego z uwzględnieniem wyników badania ABILITY-1 i Haibel 2008. W przypadku oceny odsetka chorych z odpowiedzią ASAS20 postanowiono zmetaanalizować wyniki badania Haibel 2008 i ABILITY-1 i porównać pośrednio z wynikami badania Dougados 2014 pomimo iż w badaniu Haibel 2008 zdefiniowano w odmienny sposób domenę dotyczącą oceny bólu (ograniczenie analizy).

Zmetaanalizowano również wyniki dotyczące odsetka chorych z odpowiedzią BASDAI 50 z badań ABILITY-1 i Haibel 2008. W przypadku odsetka chorych z ASDAS ID (tj. nieaktywną postacią choroby) uwzględniono jedynie wyniki badania ABILITY-1, ponieważ w badaniu Haibel 2008 nie oceniano tego punktu końcowego.

Do analizy skuteczności w badaniu Dougados 2014 włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i co najmniej jedną późniejszą wartość danego parametru.

Skuteczność terapii w badaniu ABILITY-1 oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, za wyjątkiem siedmiu pacjentów wykluczonych z analizy z powodu stwierdzenia nieprzestrzegania protokołu badania przez badacza w jednym z ośrodków.

Skuteczność terapii w badaniu Haibel 2008 oceniano w populacji wszystkich chorych (żaden z pacjentów nie przerwał ani nie został wycofany z badania w ciągu 12 tygodni jego fazy właściwej).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.2 Populacja ogólna

5.2.2.1 Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40

W badaniach Dougados 2014 i ABILITY-1 oceniono odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 z uwzględnieniem jedynie całkowitego bólu pleców zgodnie z nowszymi zaleceniami Europejskiej Agencji Leków z 2009 r.³¹

Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem (RR=0,93 [95%CI: 0,43; 1,99], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,19; 0,15], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 46. Analiza skuteczności ETN vs ADA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 po 12 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	ETN/ADA vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs ADA, RR/RD [95% CI]
odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40*, n (%)	Dougados 2014	ETN	105	35 (33,3)	2,25 [1,33; 3,81]/	0,93 [0,43; 1,99]/ -0,02 [-0,19; 0,15]
		PLA	108	16 (14,8)	0,19 [0,07; 0,30]	
	ABILITY-1	ADA	91	33 (36)	2,43 [1,40; 4,24]/	
		PLA	94	14 (15)	0,21 [0,09; 0,34]	

* wg EMA 2009 (z uwzględnieniem całkowitego bólu pleców).

W badaniu Dougados 2014 pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany jako odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 z uwzględnieniem definicji domeny bólu jako całkowitego i nocnego bólu pleców (wg zaleceń Europejskiej Agencji Leków dotyczących badań klinicznych w ZZSK z 2005 roku).³⁹ W badaniu Haibel 2008 brak jest jednoznacznego określenia kryteriów odpowiedzi ASAS40, jednakże ze względu na rok badania należy założyć, że stosowana była definicja uwzględniająca całkowity i nocny ból pleców.

Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 (wg EMA 2005) był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem (RR=0,47 [95%CI: 0,14; 1,63], p=ns; RD=-0,25 [95%CI: -0,53; 0,03], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 47. Analiza skuteczności ETN vs ADA: odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 po 12 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	ETN/ADA vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs ADA, RR/RD [95% CI]
odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, n (%)	Dougados 2014	ETN	105	34 (32,4)	2,06 [1,23; 3,45]/	0,47 [0,14; 1,63]/ -0,25 [-0,53; 0,03]
		PLA	108	17 (15,7)	0,17 [0,05; 0,28]	
	Haibel 2008	ADA	22	12 (54,5)	4,36 [1,42; 13,44]/	
		PLA	24	3 (12,5)	0,42 [0,17; 0,67]	

* wg EMA 2005 (z uwzględnieniem całkowitego i nocnego bólu pleców).

5.2.2.2 Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20

Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem (RR=0,78 [95%CI: 0,50; 1,23], p=ns; RD=-0,09 [95%CI: -0,27; 0,09], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 48 Metaanaliza skuteczności ADA vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 po 12 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	ADA vs PLA RR/RD [95% CI]	wynik metaanalizy RR/RD [95% CI]
odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, n (%)	ABILITY-1	ADA	91	47 (52)	1,67 [1,17; 2,40]/	1,85 [1,34; 2,56]/ 0,25 [0,13; 0,38]
		PLA	94	29 (31)	0,21 [0,07; 0,35]	
	Haibel 2008	ADA	22	15 (68,2)*	2,73 [1,29; 5,77]/	
		PLA	24	6 (25,0)*	0,43 [0,17; 0,69]	

* wg EMA 2005 (z uwzględnieniem całkowitego i nocnego bólu pleców).

Tabela 49. Analiza skuteczności ETN vs ADA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 po 12 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	ETN/ADA vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs ADA, RR/RD [95% CI]
odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, n (%)	Dougados 2014	ETN	1,45 [1,06; 1,98]/	0,78 [0,5; 1,23]/ *0,09 [-0,27; 0,09]
		PLA	0,16 [0,03; 0,29]	
	metaanaliza badań ABILITY-1 i Haibel 2008	ADA	1,85 [1,34; 2,56]/	
		PLA	0,25 [0,13; 0,38]	

5.2.2.3 Odsetek chorych z ASDAS ID

Odsetek chorych z ASDAS ID, tj. nieaktywną postacią choroby, był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem (RR=0,40 [95%CI: 0,13; 1,25], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,12; 0,18], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 50. Analiza skuteczności ETN vs ADA - odsetek chorych z ASDAS ID po 12 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	ETN/ADA vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs ADA, RR/RD [95% CI]
odsetek chorych z ASDAS ID, n (%)	Dougados 2014	ETN	105	42 (40,0)	2,29 [1,43; 3,68]/	0,40 [0,13; 0,25]/ 0,03 [-0,12; 0,18]
		PLA	109	19 (17,4)	0,23 [0,11; 0,34]	
	ABILITY-1	ADA	91	22 (24)	5,68 [2,04; 15,84]/	
		PLA	94	4 (4)	0,20 [0,10; 0,30]	

5.2.2.4 Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50

Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem (RR=0,78 [95%CI: 0,42; 1,44], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,18; 0,14], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 51 Metaanaliza skuteczności ADA vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 po 12 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	ADA vs PLA RR/RD [95% CI]	wynik metaanalizy RR/RD [95% CI]
odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, n (%)	ABILITY-1	ADA	91	32 (35)	2,36 [1,35; 4,13]	2,37 [1,48; 3,80]/ 0,22 [0,11; 0,33]
		PLA	94	14 (15)	0,20 [0,08; 0,32]	
	Haibel 2008	ADA	22	11 (50,0)	2,40 [0,99; 5,81]	
		PLA	24	5 (20,8)	0,29 [0,03; 0,56]	

* wg EMA 2005 (z uwzględnieniem całkowitego i nocnego bólu pleców).

Tabela 52. Analiza skuteczności ETN vs ADA - odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 po 12 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	ETN/ADA vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs ADA, RR/RD [95% CI]
odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, n (%)	Dougados 2014	ETN	1,84 [1,23; 2,74]/	0,78 [0,42; 1,44]/ +0,02 [-0,18; 0,14]
		PLA	0,20 [0,08; 0,32]	
	metaanaliza badań ABILITY-1 i Haibel 2008	ADA	2,37 [1,48; 3,80]/	
		PLA	0,22 [0,11; 0,33]	

5.2.2.5 Komentarz do wyników

Wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych w porównaniu pośrednim były zbliżone. W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy etanerceptem i adalimumabem.

5.3 Etanercept versus certolizumab pegol 200 mg co 2 tygodnie - porównanie pośrednie

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania etanerceptu z certolizumabem pegol (200 mg co 2 tyg.) w analizowanej populacji (brak opublikowanych badań porównujących oba leki), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie 2 włączonych badań (etanercept w porównaniu z placebo - badanie Dougados 2014 oraz certolizumab pegol w porównaniu z placebo - badanie RAPID-axSpA). W celu porównania pośredniego etanerceptu z certolizumabem pegol wykorzystano metodę Buchera²⁶ (patrz aneks 11.1).

W badaniu Dougados 2014 po 12-tygodniowej fazie przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo chorzy z grupy placebo przechodzili do grupy leczonej etanerceptem w ramach przedłużonej fazy otwartej trwającej 92 tygodnie.

Wyniki z badania RAPID-axSpA dostępne są dla 12- i 24-tyg. fazy przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby (faza z grupą kontrolną placebo). Należy zauważyć, że chorzy, którzy nie osiągnęli odpowiedzi wg kryteriów ASAS20 w tygodniach 14 i 16 przeszli w tyg. 16 z grupy placebo do grup leczonych aktywnie (przydział losowy do jednej z dwóch grup).

W związku z powyższym w analizie uwzględniono jedynie wyniki po 12 pierwszych tygodniach badania Dougados 2014 i RAPID-axSpA. W przypadku badania RAPID-axSpA korzystano ze szczegółowych wyników zebranych w tabeli S4 w załączniku do badania.

Analizę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 (wg EMA 2009),
- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 (wg EMA 2009),
- odsetek chorych z ASDAS ID (tj. nieaktywną postacią choroby),
- odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50,
- zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS,
- zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI,
- zmiana oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI, zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI.

W badaniu Dougados 2014 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 (wg zaleceń EMA 2005), podczas gdy w badaniu RAPID-axSpA był to odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20.

Do analizy skuteczności w badaniu Dougados 2014 włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i co najmniej jedną późniejszą wartość danego parametru.

Ocena odpowiedzi wg kryteriów ASAS w badaniu RAPID-axSpA uwzględniała w zakresie bólu jedynie całkowity ból pleców, co jest zgodne z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków z 2009 r.⁴⁰ W związku z tym w badaniu Dougados 2014 uwzględniono również punkty końcowe dotyczące odpowiedzi wg kryteriów ASAS zdefiniowane wg EMA 2009.

W badaniu RAPID-axSpA wyniki dla docelowej populacji chorych przedstawiono u wszystkich randomizowanych chorych w tej podgrupie.

5.3.2 Populacja ogólna

5.3.2.1 Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40

Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i certolizumabem pegol 200 mg/2 tyg. (RR=0,75 [95%CI: 0,31; 1,81], p=ns; RD=-0,13 [95%CI: -0,34; 0,08], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 53. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 po 12 tyg.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	ETN/CZP vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs CZP, RR/RD [95% CI]
odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, n (%)	ETN	105	35 (33,3)	2,25 [1,33; 3,81]/	0,75 [0,31; 1,81]/ -0,13 [-0,34; 0,08]
	PLA	108	16 (14,8)	0,19 [0,07; 0,30]	
	CZP	46	22 (47,8)	2,99 [1,48; 6,04]/	
	PLA	50	8 (16,0)	0,32 [0,14; 0,49]	

5.3.2.2 Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20

Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i certolizumabem pegol 200 mg/2 tyg. (RR=0,99 [95%CI: 0,59; 1,66], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,26; 0,20], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 54. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 po 12 tyg.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	ETN/CZP vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs CZP, RR/RD [95% CI]
odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, n (%)	ETN	105	55 (52,4)	1,45 [1,06; 1,98]/	0,99 [0,59; 1,66]/ -0,03 [-0,26; 0,20]
	PLA	108	39 (36,1)	0,16 [0,03; 0,29]	
	CZP	46	27 (58,7)	1,47 [0,97; 2,23]/	
	PLA	50	20 (40,0)	0,19 [-0,01; 0,38]	

5.3.2.3 Odsetek chorych z ASDAS ID

Odsetek chorych z ASDAS ID, tj. nieaktywną postacią choroby, był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i certolizumabem pegol 200 mg/2 tyg. (RR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,23], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,25; 0,11], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 55. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg - odsetek chorych z ASDAS ID po 12 tyg.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	ETN/CZP vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs CZP, RR/RD [95% CI]
odsetek chorych z ASDAS ID, n (%)	ETN	105	42 (40,0)	2,29 [1,43; 3,68]/ 0,23 [0,11; 0,34]	0,07 [0,004; 1,23]/ -0,07 [-0,25; 0,11]
	PLA	109	19 (17,4)		
	CZP	46	14 (30,4)	31,47 [1,93; 512,97]/ 0,30 [0,17; 0,44]	
	PLA	50	0 (0)		

5.3.2.4 Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50

Odsetek chorych z BASDAI 50 był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i certolizumabem pegol 200 mg/2 tyg. (RR=0,59 [95%CI: 0,26; 1,31], p=ns; RD=-0,14 [95%CI: -0,36; 0,08], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 56. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg - odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 po 12 tyg.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	ETN/CZP vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs CZP, RR/RD [95% CI]
odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, n (%)	ETN	105	46 (43,8)	1,84 [1,23; 2,74]/ 0,20 [0,08; 0,32]	0,59 [0,26; 1,31]/ -0,14 [-0,36; 0,08]
	PLA	109	26 (23,9)		
	CZP	46	23 (50,0)	3,13 [1,56; 6,28]/ 0,34 [0,16; 0,52]	
	PLA	50	8 (16,3)		

5.3.2.5 Zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS

Stosowanie etanerceptu powodowało istotnie statystycznie mniejsze obniżenie oceny aktywności choroby w skali ASDAS w porównaniu z certolizumabem pegol 200 mg/2 tyg. (MD=0,50 [95% CI: 0,01; 0,99], p<0,05; wynik na korzyść CZP).

Tabela 57. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg - zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia (SD)	ETN/CZP vs PLA MD [95% CI]	ETN vs CZP, MD [95% CI]
zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS, pkt.	ETN	106	-1,1 (1,0)	-0,60 [-0,87; -0,33]	0,50 [0,01; 0,99]
	PLA	109	-0,5 (1,0)		
	CZP	46	-1,6 (1,2)	-1,10 [-1,51; -0,69]	
	PLA	50	-0,5 (0,8)		

5.3.2.6 Zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI

Stosowanie etanerceptu i certolizumabu pegol 200 mg/2 tyg. powodowało zbliżone obniżenie oceny aktywności choroby w skali BASDAI (MD=1,00 [95% CI: -0,17; 2,17], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 58. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg - zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia (SD)	ETN/CZP vs PLA MD [95% CI]	ETN vs CZP, MD [95% CI]
zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI, pkt.	ETN	106	-2,0 (3,1)	-0,70 [-1,53; 0,13]	1,00 [-0,17; 2,17]
	PLA	109	-1,3 (3,1)		
	CZP	46	-2,8 (2,3)	-1,70 [-2,53; -0,87]	
	PLA	50	-1,1 (1,8)		

5.3.2.7 Zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI

Stosowanie etanerceptu powodowało istotnie statystycznie mniejsze obniżenie oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w porównaniu z certolizumabem pegol 200 mg/2 tyg. (MD=1,20 [95% CI: 0,17; 2,23], p<0,05; wynik na korzyść CZP).

Tabela 59. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg - zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia (SD)	ETN/CZP vs PLA MD [95% CI]	ETN vs CZP, MD [95% CI]
zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI, pkt.	ETN	106	-1,4 (2,1)	-0,60 [-1,16; -0,04]	1,20 [0,17; 2,23]
	PLA	109	-0,8 (2,1)		
	CZP	46	-2,1 (2,4)	-1,80 [-2,67; -0,93]	
	PLA	50	-0,3 (1,9)		

5.3.2.8 Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI

Stosowanie etanerceptu powodowało istotnie statystycznie mniejsze obniżenie oceny ruchomości kręgosłupa w porównaniu z certolizumabem pegol (MD=0,60 [95% CI: 0,06; 1,14], p<0,05; wynik na korzyść CZP).

Tabela 60. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg – zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia (SD)	ETN/CZP vs PLA MD [95% CI]	ETN vs CZP, MD [95% CI]
zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, pkt.	ETN	106	-0,3 (2,1)	0,00 [-0,44; 0,44]	0,60 [0,06; 1,14]
	PLA	109	-0,3 (1,0)		
	CZP	46	-0,5 (0,9)	-0,60 [-0,92; -0,28]	
	PLA	50	0,1 (0,7)		

5.3.2.9 Komentarz do wyników

W większości analizowanych punktów końcowych w porównaniu pośrednim nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem i certolizumabem pegol.

Wyniki porównania pośredniego etanerceptu z certolizumabem pegol wskazują na korzyść certolizumabu pegol w zakresie oceny aktywności choroby w skali ASDAS, oceny funkcjonowania w skali BASFI oraz oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. Jednakże, jedynie dla wskaźnika BASFI zaobserwowano różnicę istotną klinicznie. Minimalna istotna klinicznie różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt., a dla oceny aktywności w skali ASDAS 1,1 pkt.⁶⁶ Nie odnaleziono wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. Należy jednak zauważyć, że uzyskane różnice są niewielkie (poza oceną w skali BASFI nie przekraczają 1 pkt., zakres skali wynosi od 0 do 10-pkt.), a wyniki odnośnie odsetka odpowiedzi na leczenie, opisane powyżej, są zbliżone w grupach etanerceptu i certolizumabu pegol. Należy podkreślić fakt, że ocena skuteczności certolizumabu pegol u chorych z nr-axSpA stanowiła jedynie analizę dodatkową.

5.4 Etanercept versus certolizumab pegol 400 mg co 4 tygodnie – porównanie pośrednie

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania etanerceptu z certolizumabem pegol (400 mg co 4 tyg.) w analizowanej populacji (brak opublikowanych badań porównujących oba leki), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie 2 włączonych badań (etanercept w porównaniu z placebo – badanie Dougados 2014 oraz certolizumab pegol w porównaniu z placebo – badanie RAPID-axSpA). W celu porównania pośredniego etanerceptu z certolizumabem pegol wykorzystano metodę Buchera²⁶ (patrz aneks 11.1).

W badaniu Dougados 2014 po 12-tygodniowej fazie przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo chorzy z grupy placebo przechodzili do grupy leczonej etanerceptem w ramach przedłużonej fazy otwartej trwającej 92 tygodnie.

Wyniki z badania RAPID-axSpA dostępne są dla 12- i 24-tyg. fazy przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby (faza z grupą kontrolną placebo). Należy zauważyć, że chorzy, którzy nie osiągnęli odpowiedzi wg kryteriów ASAS20 w tygodniach 14 i 16 przeszli w tyg. 16 z grupy placebo do grup leczonych aktywnie (przydział losowy do jednej z dwóch grup).

W związku z powyższym w analizie uwzględniono jedynie wyniki po 12 pierwszych tygodniach badania Dougados 2014 i RAPID-axSpA. W przypadku badania RAPID-axSpA korzystano ze szczegółowych wyników zebranych w tabeli S4 w załączniku do badania.

Analizę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 (wg EMA 2009),
- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 (wg EMA 2009),
- odsetek chorych z ASDAS ID (tj. nieaktywną postacią choroby),
- odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50,
- zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS,
- zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI,
- zmiana oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI,
- zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI.

W badaniu Dougados 2014 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 (wg zaleceń EMA 2005), podczas gdy w badaniu RAPID-axSpA był to odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20.

Do analizy skuteczności w badaniu Dougados 2014 włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i co najmniej jedną późniejszą wartość danego parametru.

Ocena odpowiedzi wg kryteriów ASAS w badaniu RAPID-axSpA uwzględniała w domenie bólu jedynie całkowity ból pleców, co jest zgodne z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków z 2009 r.⁴⁰ W związku z tym w badaniu Dougados 2014 uwzględniono również punkty końcowe dotyczące odpowiedzi wg kryteriów ASAS zdefiniowane wg EMA 2009.

W badaniu RAPID-axSpA wyniki dla docelowej populacji chorych przedstawiono u wszystkich randomizowanych chorych w tej podgrupie.

[Redacted content]

5.4.2 Populacja ogólna

5.4.2.1 Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40

Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i certolizumabem pegol 400 mg/4 tyg. (RR=0,77 [95%CI: 0,32; 1,84], p=ns; RD=-0,12 [95%CI: -0,33; 0,09], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 61. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 po 12 tyg.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	ETN/CZP vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs CZP, RR/RD [95% CI]
odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, n (%)	ETN	105	35 (33,3)	2,25 [1,33; 3,81]/	
	PLA	108	16 (14,8)	0,19 [0,07; 0,30]	0,77 [0,32; 1,84]/
	CZP	51	24 (47,1)	2,94 [1,46; 5,91]/	-0,12 [-0,33; 0,09]
	PLA	50	8 (16,0)	0,31 [0,14; 0,48]	

5.4.2.2 Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20

Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i certolizumabem pegol 400 mg/4 tyg. (RR=0,92 [95%CI: 0,56; 1,54], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,30; 0,16], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 62. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 po 12 tyg.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	ETN/CZP vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs CZP, RR/RD [95% CI]
odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, n (%)	ETN	105	55 (52,4)	1,45 [1,06; 1,98]/	
	PLA	108	39 (36,1)	0,16 [0,03; 0,29]	0,92 [0,56; 1,54]/
	CZP	51	32 (62,7)	1,57 [1,05; 2,34]	-0,07 [-0,30; 0,16]
	PLA	50	20 (40,0)	/0,23 [0,04; 0,42]	

5.4.2.3 Odsetek chorych z ASDAS ID

Odsetek chorych z odpowiedzią ASDAS ID, tj. nieaktywną postacią choroby, był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i certolizumabem pegol 400 mg/4 tyg. (RR=0,09 [95%CI: 0,01; 1,47], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,19; 0,15], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 63. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg - odsetek chorych z ASDAS ID po 12 tyg.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	ETN/CZP vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs CZP, RR/RD [95% CI]
odsetek chorych z ASDAS ID, n (%)	ETN	105	42 (40,0)	2,29 [1,43; 3,68]/ 0,23 [0,11; 0,34]	0,09 [0,01; 1,47]/ -0,02 [-0,19; 0,15]
	PLA	109	19 (17,4)		
	CZP	51	13 (25,5)	26,48 [1,62; 433,80]/ 0,25 [0,13; 0,38]	
	PLA	50	0 (0)		

5.4.2.4 Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50

Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i certolizumabem pegol 400 mg/4 tyg. (RR=0,63 [95%CI: 0,28; 1,40], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,32; 0,10], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 64. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg - odsetek chorych z BASDAI 50 po 12 tyg.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	ETN/CZP vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs CZP, RR/RD [95% CI]
odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, n (%)	ETN	105	46 (43,8)	1,84 [1,23; 2,74]/ 0,20 [0,08; 0,32]	0,63 [0,28; 1,40]/ -0,11 [-0,32; 0,10]
	PLA	109	26 (23,9)		
	CZP	51	24 (47,1)	2,94 [1,46; 5,91]/ 0,31 [0,14; 0,48]	
	PLA	50	8 (16,3)		

5.4.2.5 Zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS

Stosowanie etanerceptu powodowało istotnie statystycznie mniejsze obniżenie oceny aktywności choroby w skali ASDAS w porównaniu z certolizumabem pegol 400 mg/4 tyg. (MD=0,50 [0,02; 0,98], p<0,05; wynik na korzyść CZP).

Tabela 65. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg - zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia (SD)	ETN/CZP vs PLA MD [95% CI]	ETN vs CZP, MD [95% CI]
zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS, pkt.	ETN	106	-1,1 (1,0)	-0,60 [-0,87; -0,33]	0,50 [0,02; 0,98]
	PLA	109	-0,5 (1,0)		
	CZP	51	-1,6 (1,2)	-1,10 [-1,50; -0,70]	
	PLA	50	-0,5 (0,8)		

5.4.2.6 Zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI

Stosowanie etanerceptu i certolizumabu pegol 400 mg/4 tyg. powodowało zbliżone zmniejszenie oceny aktywności choroby w skali BASDAI (MD=1,10 [-0,05; 2,25], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 66. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg – zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia (SD)	ETN/CZP vs PLA MD [95% CI]	ETN vs CZP, MD [95% CI]
zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI, pkt.	ETN	106	-2,0 (3,1)	-0,70 [-1,53; 0,13]	1,10 [-0,05; 2,25]
	PLA	109	-1,3 (3,1)		
	CZP	51	-2,9 (2,3)	-1,80 [-2,60; -1,00]	
	PLA	50	-1,1 (1,8)		

5.4.2.7 Zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI

Stosowanie etanerceptu powodowało istotnie statystycznie mniejsze obniżenie oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w porównaniu z certolizumabem pegol 400 mg/4 tyg. (MD=1,20 [95% CI: 0,24; 2,16], p<0,05; wynik na korzyść CZP).

Tabela 67. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg – zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia (SD)	ETN/CZP vs PLA MD [95% CI]	ETN vs CZP, MD [95% CI]
zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI, pkt.	ETN	106	-1,4 (2,1)	-0,60 [-1,16; -0,04]	1,20 [0,24; 2,16]
	PLA	109	-0,8 (2,1)		
	CZP	51	-2,1 (2,1)	-1,80 [-2,58; -1,02]	
	PLA	50	-0,3 (1,9)		

5.4.2.8 Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI

Stosowanie etanerceptu powodowało istotnie statystycznie mniejsze obniżenie oceny ruchomości kręgosłupa w porównaniu z certolizumabem pegol 400 mg/4 tyg. (MD=0,60 [95% CI: 0,07; 1,13], p<0,05; wynik na korzyść CZP).

Tabela 68. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg – zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia (SD)	ETN/CZP vs PLA MD [95% CI]	ETN vs CZP, MD [95% CI]
zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, pkt.	ETN	106	-0,3 (2,1)	0,00 [-0,44; 0,44]	0,60 [0,07; 1,13]
	PLA	109	-0,3 (1,0)		
	CZP	51	-0,5 (0,8)	-0,60 [-0,89; -0,31]	
	PLA	50	0,1 (0,7)		

5.4.2.9 Komentarz do wyników

W większości analizowanych punktów końcowych w porównaniu pośrednim nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem i certolizumabem pegol.

Wyniki porównania pośredniego etanerceptu z certolizumabem pegol wskazują na korzyść certolizumabu pegol w zakresie oceny aktywności choroby w skali ASDAS, oceny funkcjonowania w skali BASFI oraz oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. Jednakże, jedynie dla wskaźnika BASFI zaobserwowano różnicę istotną klinicznie. Minimalna istotna klinicznie różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt., a dla oceny aktywności w skali ASDAS 1,1 pkt.⁶⁶ Nie odnaleziono wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. Należy jednak zauważyć, że uzyskane różnice są niewielkie (poza oceną w skali BASFI nie przekraczają 1 pkt., zakres skali wynosi od 0 do 10-pkt.), a wyniki odnośnie odsetka odpowiedzi na leczenie, opisane powyżej, są zbliżone w grupach etanerceptu i certolizumabu pegol. Należy podkreślić fakt, że ocena skuteczności certolizumabu pegol u chorych z nr-axSpA stanowiła jedynie analizę dodatkową.

6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie inhibitorów TNF- α w porównaniu z placebo po nieskuteczności NLPZ u chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych.

Porównanie etanerceptu z placebo przeprowadzono w oparciu o badania Dougados 2014 (porównanie bezpośrednie, *head-to-head*).

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania etanerceptu z adalimumabem w analizowanej populacji (brak opublikowanych badań porównujących oba leki), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badania Dougados 2014 (etanercept w porównaniu z placebo) oraz metaanalizy wyników badań ABILITY-1 i Haibel 2008 (adalimumab w porównaniu z placebo). W celu porównania pośredniego etanerceptu z adalimumabem przez wspólny komparator - placebo - wykorzystano metodę Buchera²⁶ (patrz aneks 11.1). Analizę przeprowadzono w odniesieniu do punktów końcowych oceny bezpieczeństwa analizowanych we wszystkich trzech badaniach:

- zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.

Ze względu na brak oceny bezpieczeństwa w docelowej populacji chorych (tj. z nr-axSpA) w badaniu RAPID-axSpA nie przeprowadzono porównania etanerceptu z certolizumabem pegol.

Do analizy bezpieczeństwa w badaniach Dougados 2014 i ABILITY-1 włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Bezpieczeństwo terapii w badaniu Haibel 2008 oceniano u wszystkich randomizowanych chorych. W badaniu RAPID-axSpA brak jest oceny bezpieczeństwa dla docelowej populacji chorych.

W analizie oceny bezpieczeństwa uwzględniono odsetek chorych, u których raportowano wyżej wymienione zdarzenia niepożądane. Wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych pochodzą z pierwszych 12 tygodni obserwacji przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby.

W żadnym z włączonych badań nie raportowano zgonów w fazie właściwej i przedstawionych wynikach z faz przedłużonych.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹

Na stronie Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) zidentyfikowano komunikaty dotyczące bezpieczeństwa analizowanej terapii, które opisano poniżej.⁴²

Komunikat EMA z 3 października 2000 r.⁴³ raportuje 10 przypadków ciężkiej dyskrazji wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem. Występowanie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, czasem ze skutkiem śmiertelnym, określono odpowiednio jako rzadkie (mniej niż 1 przypadek na 1 000 pacjentów leczonych produktem) i bardzo rzadkie (mniej niż 1 przypadek na 10 000 pacjentów leczonych produktem). Zgodnie z zaleceniami EMA należy zachować ostrożność wśród pacjentów leczonych etanerceptem z historią dyskrazji. Wszyscy pacjenci powinni być poinformowani, że w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na dyskrazję lub infekcje podczas przyjmowania etanerceptu powinni zasięgnąć porady lekarza. Osoby te powinny być w trybie natychmiastowym poddane badaniom, w tym morfologii krwi. Jeśli dyskrazja zostanie potwierdzona, należy przerwać leczenie etanerceptem.

W dokumencie z 6 listopada 2000 r.⁴³ zaraportowano 14 przypadków chorób demielinizacyjnych wśród chorych leczonych etanerceptem i zaleca się ostrożność przy przepisywaniu leku etanercept pacjentom z wcześniej stwierdzoną lub początkową demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego.

Po wydaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu EMA zwróciła również uwagę na możliwość występowania następujących zagrożeń przy przyjmowaniu etanerceptu: chorób śródmiąższowych płuc, rozwoju oraz reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby, podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych, łuszczycy, wysypki łuszczycopodobnej, zespołu Stevенса-Johnsona, rumienia wielopostaciowego, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka, zespołu aktywacji makrofagów, infekcji oportunistycznych, nieczerniakowych nowotworów skóry, chłoniaka, białaczki, nowotworów wieku dziecięcego, raka z komórek Merkla, obwodowej polineuropatii demielinizacyjnej, sarkoidozy, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, infekcji z udziałem bakterii *Legionella* i *Listria*, infekcji i zakażeń pasożytniczych, zapalenia twardówki, układowego zapalenia naczyń, transłożyskowego transportu leku, choroby zapalnej jelit oraz zapalenia wyrostka robaczkowego u dzieci (dotyczy preparatu dla dzieci).⁴⁴

Zidentyfikowano ponadto komunikat EMA z 2003 r. informujący o podwyższonym ryzyku poważnej infekcji i neutropenii u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych jednocześnie etanerceptem i anakinrą (Kineret®), w porównaniu z monoterapią z użyciem jednego z tych leków ⁴⁵. Odnaleziono także informację o ryzyku znacznego spadku ilości białych krwinek wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem i sulfasalazyną w porównaniu z pacjentami leczonymi jednym z tych leków i częstszym występowaniu zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych abataceptem w połączeniu z lekami biologicznymi.⁴⁴

Na stronie internetowej FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) zidentyfikowano komunikat na temat ryzyka występowania sarkoidozy u pacjentów leczonych

etanercepsem.⁴⁶ Odnaleziono również doniesienia dotyczące: ryzyka występowania poważnych zakażeń grzybiczych u chorych przyjmujących adalimumab, certolizumab pegoli etanercept⁴⁷ oraz możliwego związku między przyjmowaniem inhibitorów TNF- α (w tym etanerceptu) a powstawaniem: nowotworów,^{48,49,50,51} w tym nowotworów wieku dziecięcego (dotyczy preparatów stosowanych u dzieci),⁵² chłoniaków i białaczki,^{53,54,55,56} chorób demielinizacyjnych,⁵⁷ poważnych infekcji skórnych,⁵⁸ infekcji z udziałem bakterii *Legionella* i *Listria*,⁵⁹ zakażeń oportunistycznych^{60,61} i innych poważnych zakażeń, w tym zakończonych zgonem.⁶²

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu etanerceptu nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.⁶³

6.1 Etanercept versus placebo

Bezpieczeństwo etanerceptu w porównaniu z placebo po stwierdzeniu niedostatecznej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne oceniano w badaniu Dougados 2014. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni.

Do analizy bezpieczeństwa w badaniu włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W analizie oceny bezpieczeństwa uwzględniono odsetek chorych, u których raportowano:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania,
- zakażenia i ciężkie zakażenia,
- pozostałe zdarzenia niepożądane (związane ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych).

W poniższych tabelach zestawiono liczebność chorych w poszczególnych grupach, u których wystąpiły wyżej wymienione zdarzenia niepożądane.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot* w kolejnych podrozdziałach.

Tabela 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Dougados 2014: terapia ETN vs PLA– zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania, n (%)	Zakażenia, n (%)	Ciężkie zakażenia, n (%)
Dougados 2014						
ETN + NLPZ	111	63 (56,8)	2 (1,8)	3 (2,7)	11 (9,9)	0 (0)
PLA + NLPZ	113	51 (45,1)	2 (1,8)	1 (0,9)	10 (8,8)	1 (0,9)

Tabela 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Dougados 2014: terapia ETN vs PLA– zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji – zdarzenia niepożądane związane ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Całkowita liczba neutrofilii (stopień 3), n (%)	Aminotransferaza alaninowa (stopień 3), n (%)	Aminotransferaza asparaginianowa (stopień 3), n (%)	Bilirubina całkowita (stopień 3), n (%)	Bilirubina całkowita (stopień 4), n (%)	Stężenie potasu (stopień 4), n (%)
Dougados 2014							
ETN+ NLPZ	111	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
PLA+ NLPZ	113	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)

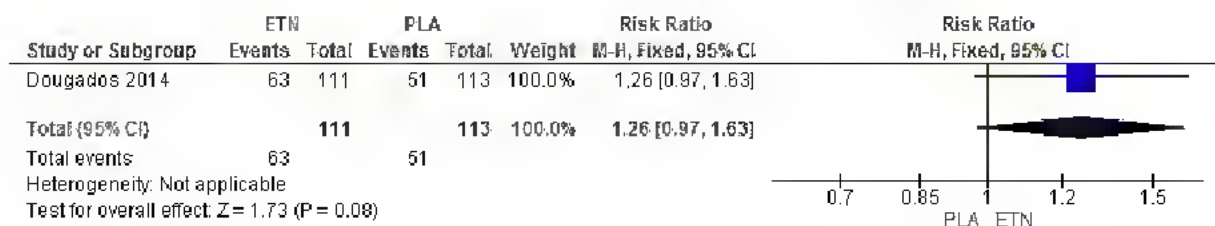
6.1.1 Zdarzenia niepożądane

Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane był zbliżony w grupie chorych leczonych etanerceptem i placebo (odpowiednio: RR=1,26 [95%CI: 0,97; 1,63], p=0,08; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,25], p=ns; NNH_{12tyg.}=na).

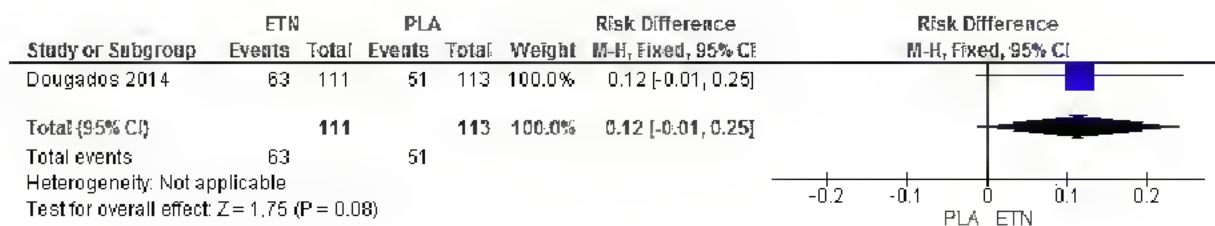
Tabela 71. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	111/113	1,26 [0,97; 1,63]	0,08	0,12 [-0,01; 0,25]	ns	na

Rysunek 32. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zdarzenia niepożądane (RR).



Rysunek 33. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zdarzenia niepożądane (RD).



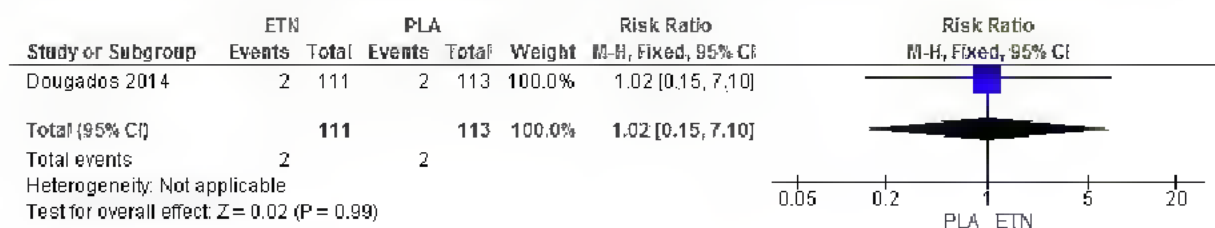
6.1.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane był zbliżony w grupie chorych leczonych etanerceptem i placebo (RR=1,02 [95%CI: 0,15; 7,10], p=ns; RD=0,0003 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns; NNH_{12tyg.}=na).

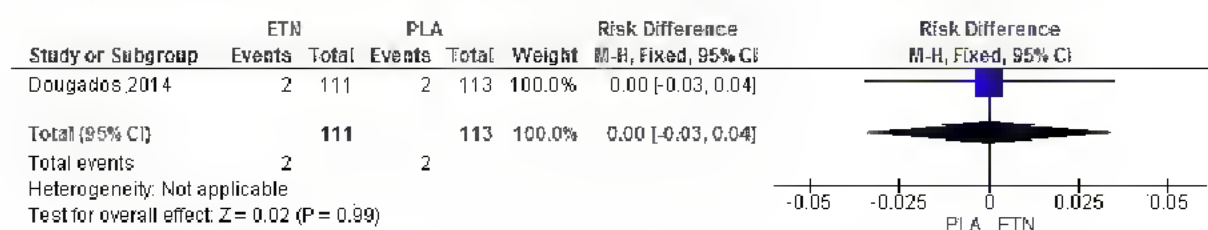
Tabela 72. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - ciężkie zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ciężkie ZN łącznie	111/113	1,02 [0,15; 7,10]	ns	0,0003 [-0,03; 0,04]	ns	na

Rysunek 34. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - ciężkie zdarzenia niepożądane (RR).



Rysunek 35. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).



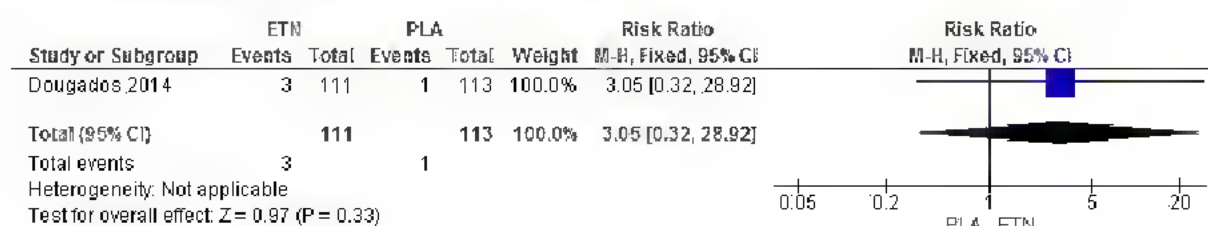
6.1.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania

Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania był zbliżony w grupie chorych leczonych etanerceptem i placebo (odpowiednio: RR=3,05 [95%CI: 0,32; 28,92], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns; NNH_{12tyg.}=na).

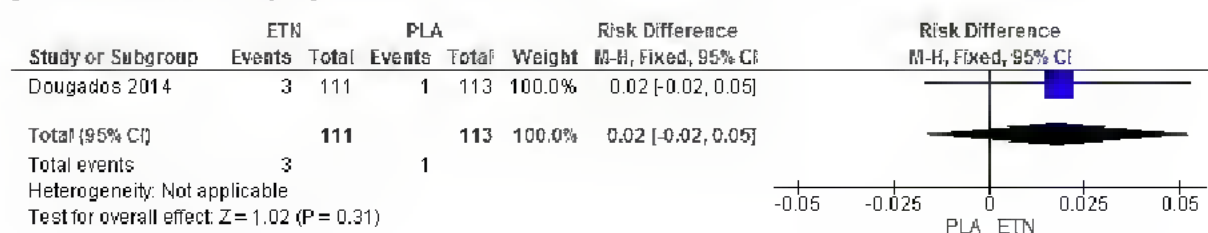
Tabela 73. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN prowadzące do przerwania badania	111/113	3,05 [0,32; 28,92]	ns	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	na

Rysunek 36. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania (RR).



Rysunek 37. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania (RD).



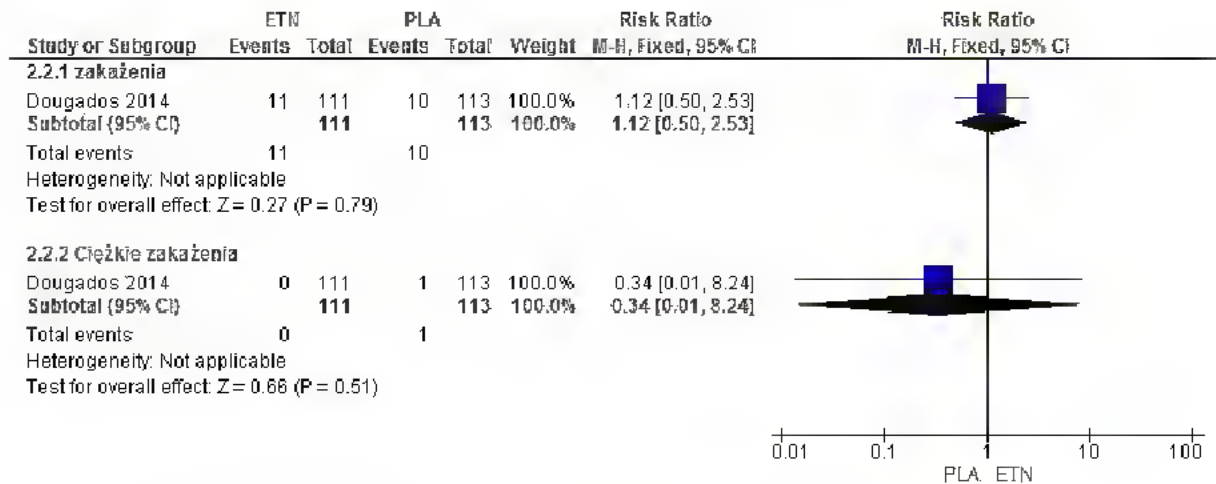
6.1.4 Zakażenia i ciężkie zakażenia

Odsetek chorych, u których raportowano zakażenia i ciężkie zakażenia był zbliżony w grupie etanerceptu i w grupie placebo (zakażenia ogółem: RR=1,12 [95%CI: 0,50; 2,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,07; 0,09], p=ns; NNH_{12tyg.}=na; ciężkie zakażenia: RR= 0,34 [0,01; 8,24], p=ns; RD= -0,01 [-0,03; 0,02], p=ns; NNH_{12tyg.}=na).

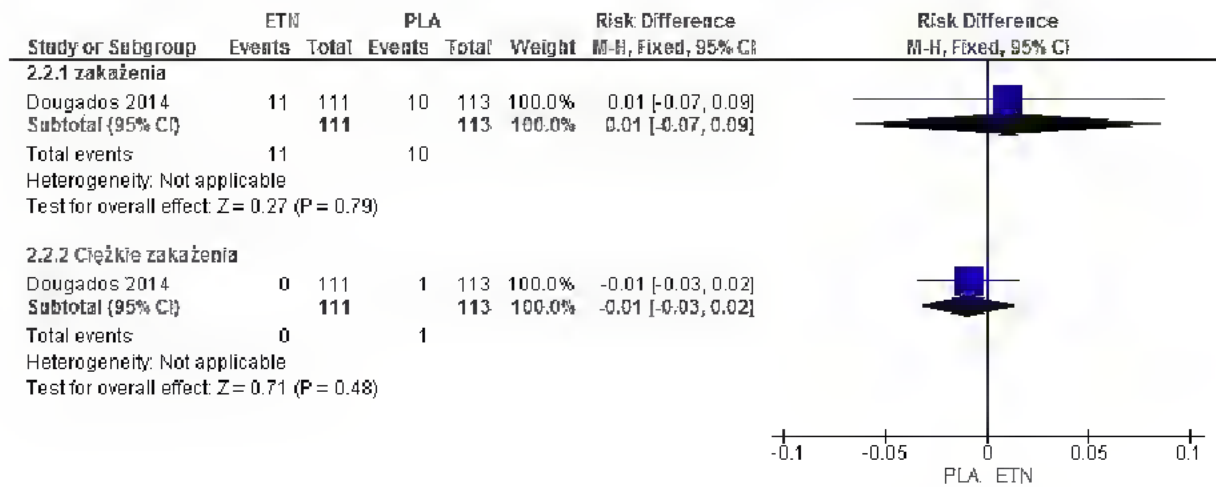
Tabela 74. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zakażenia i ciężkie zakażenia.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
zakażenia	111/113	1,12 [0,50; 2,53]	ns	0,01 [-0,07; 0,09]	ns	na
ciężkie zakażenia	111/113	0,34 [0,01; 8,24]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na

Rysunek 38. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zakażenia i ciężkie zakażenia (RR).



Rysunek 39. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zakażenia i ciężkie zakażenia (RD).



6.1.5 Pozostałe zdarzenia niepożądane

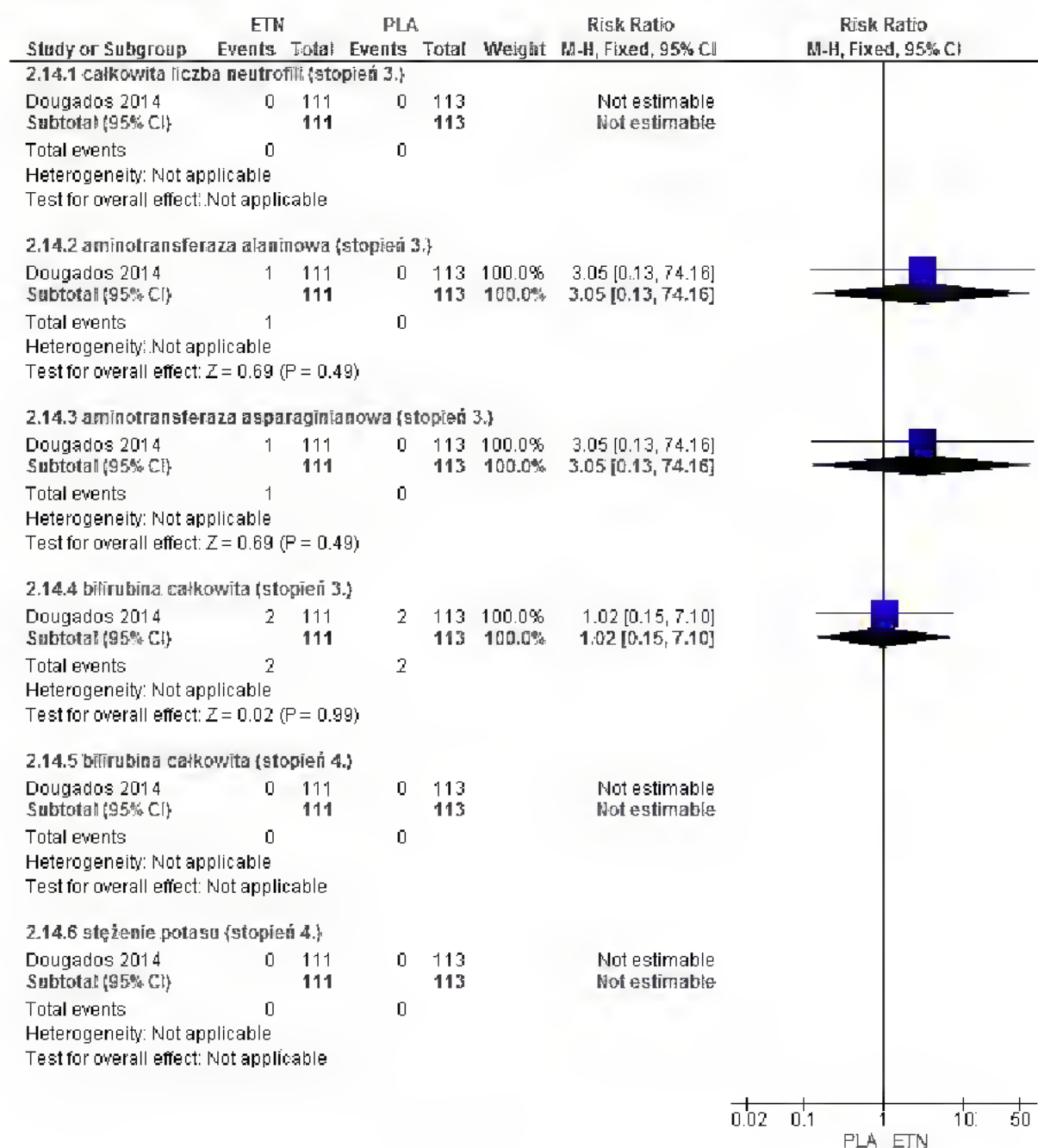
Odsetek chorych, u których raportowano występowanie pozostałych zdarzeń niepożądanych stopnia 3., takich jak: podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej oraz podwyższony poziom bilirubiny, był porównywalny w obu grupach (odpowiednio: RR=3,05 [95%CI: 0,13; 74,16], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNH_{12tyg.}=na; RR=3,05 [95%CI: 0,13; 74,16], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNH_{12tyg.}=na oraz RR=1,02 [95%CI: 0,15; 7,10], p=ns; RD=0,0003 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns; NNH_{12tyg.}=na). W 12 pierwszych tyg. badania u żadnego z chorych w grupie ETN i PLA

nie raportowano występowania podwyższonej całkowitej liczby neutrofilii (ZN stopnia 3.) oraz ZN stopnia 4. takich jak: podwyższony poziom bilirubiny i podwyższone stężenie potasu (RD=0,00 [95%CI: -0,02; 0,02] dla tych punktów końcowych).

Tabela 75. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - pozostałe zdarzenia niepożądane.

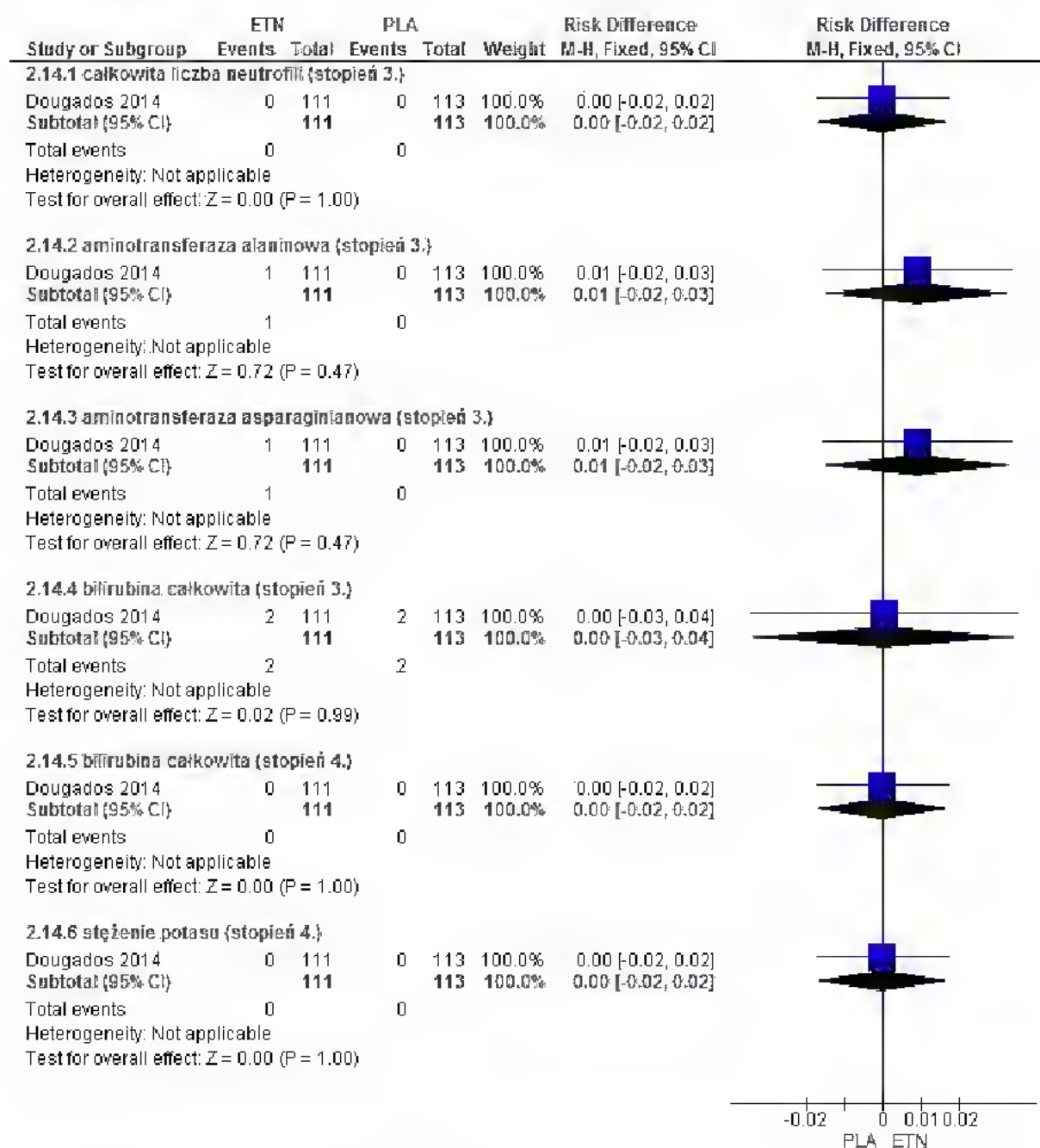
Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
całkowita liczba neutrofilii (stopień 3.)	111/113	na	na	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
aminotransferaza alaninowa (stopień 3.)	111/113	3,05 [0,13; 74,16]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
aminotransferaza asparaginianowa (stopień 3.)	111/113	3,05 [0,13; 74,16]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
bilirubina całkowita (stopień 3.)	111/113	1,02 [0,15; 7,10]	ns	0,0003 [-0,03; 0,04]	ns	na
bilirubina całkowita (stopień 4.)	111/113	na	na	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
stężenie potasu (stopień 4.)	111/113	na	na	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na

Rysunek 40. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - pozostałe zdarzenia niepożądane (RR).



Test for subgroup differences: Chi² = 0.52, df = 2 (P = 0.77), I² = 0%

Rysunek 41. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - pozostałe zdarzenia niepożądane (RD).



6.1.6 Wyniki z przedłużonej obserwacji

Po 12 tygodniach badania wszyscy chorzy, którzy ukończyli fazę prowadzoną metodą podwójnie ślepej próby, mieli możliwość przejścia do fazy otwartej i otrzymywania etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień w połączeniu z NLPZ.

W publikacji Dougados 2014 raportowano wyniki uzyskane po 12 tygodniach przedłużonej obserwacji, tj. po 24 tyg. badania (planowana jest obserwacja chorych w horyzoncie do 92 tyg.).

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności dla etanerceptu w porównaniu z placebo stosowanymi po nieskuteczności NLPZ raportowane w publikacji Dougados 2014 po 12. i 24. tygodniu badania w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, w tym: ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie badania, zakażeń oraz ciężkich zakażeń.

Po 24 tygodniach badania uzyskano mniejszy odsetek chorych, u których odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych, w grupie chorych kontynuujących leczenie etanerceptem niż w tygodniu 12. (35% i 63%). Odsetek ten był również niższy niż w grupie chorych, u których wcześniej stosowano placebo (53% po 24 tygodniach badania). Nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie badania, zakażeń oraz ciężkich zakażeń.

Tabela 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Dougados 2014: terapia ETN vs PLA- zestawienie wyników po 12 tyg. i 24 tyg. obserwacji.

Czas trwania badania, grupa	Liczebność populacji, N	Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania, n (%)	Zakażenia, n (%)	Ciężkie zakażenia, n (%)
tydzień 12						
ETN	111	63 (56,8)	2 (1,8)	3 (2,7)	11 (9,9)	0 (0)
PLA	113	51 (45,1)	2 (1,8)	1 (0,9)	10 (8,8)	1 (0,9)
tydzień 24						
ETN → ETN	102	35 (34,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (11,8)	0 (0)
PLA → ETN	106	53 (50,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	13 (12,3)	0 (0,0)

Tabela 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Dougados 2014: terapia ETN vs PLA- zestawienie wyników po 12 tyg. i 24 tyg. obserwacji - pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia 3 związane ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych.

Czas trwania badania, grupa	Liczebność populacji, N	Całkowita liczba neutrofilii (stopień 3.), n (%)	Aminotransferaza alaninowa (stopień 3.), n (%)	Aminotransferaza asparaginianowa (stopień 3.), n (%)	Bilirubina całkowita (stopień 3.), n (%)	Bilirubina całkowita (stopień 4.), n (%)	Stężenie potasu (stopień 4.), n (%)
tydzień 12							
ETN	111	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
PLA	113	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
tydzień 24							
ETN → ETN	102	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)	0 (0)	1 (1,0)
PLA → ETN	106	2 (1,9)	1 (0,9)	0 (0)	2 (1,9)	1 (0,9)	1 (0,9)

6.2 Etanercept versus adalimumab – porównanie pośrednie

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania etanerceptu z adalimumabem w analizowanej populacji (brak opublikowanych badań porównujących oba leki), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badania Dougados 2014 (etanercept w porównaniu z placebo) oraz metaanalizy wyników badań ABILITY-1 i Haibel 2008 (adalimumab w porównaniu z placebo). W celu porównania pośredniego etanerceptu z adalimumabem wykorzystano metodę Buchera²⁶ (patrz aneks 11.1).

We wszystkich badaniach wyniki pochodzą z 12-tyg. fazy przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby.

Do analizy bezpieczeństwa w badaniach Dougados 2014 i ABILITY-1 włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Bezpieczeństwo terapii w badaniu Haibel 2008 oceniano u wszystkich randomizowanych chorych.

Analizę przeprowadzono w odniesieniu do punktów końcowych oceny bezpieczeństwa analizowanych we wszystkich trzech badaniach:

- zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot* w kolejnych podrozdziałach.

6.2.1 Zdarzenia niepożądane

Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane był zbliżony w grupie chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem (RR=1,27 [95%CI: 0,92; 1,75], p=ns; RD=0,13 [95%CI: -0,05; 0,31], p=ns).

Tabela 78 Metaanaliza bezpieczeństwa ADA vs PLA - zdarzenia niepożądane (w okresie 12 tyg.).

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	ADA vs PLA RR/RD [95% CI]	Wynik metaanalizy RR/RD [95% CI]
zdarzenia niepożądane, n {%}	ABILITY-1	ADA	95	55 (57,9)	0,99 [0,78; 1,25]	0,99 [0,82; 1,19]/ -0,01 [-0,13; 0,11]
		PLA	97	57 (58,8)	-0,01 [-0,15; 0,13]	
	Haibel 2008	ADA	22	19 (86,4)	0,99 [0,79; 1,24]	
		PLA	24	21 (87,5)	-0,01 [-0,21; 0,18]	

Tabela 79. Analiza bezpieczeństwa ETN vs ADA - zdarzenia niepożądane (w okresie 12 tyg.).

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	ETN/ADA vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs ADA, RR/RD [95% CI]
zdarzenia niepożądane, n (%)	Dougados 2014	ETN	1,26 [0,97; 1,63]	1,27 [0,92; 1,75]/ 0,13 [-0,05; 0,31]
		PLA	0,12 [-0,01; 0,25]	
	metaanaliza badań ABILITY-1 i Haibel 2008	ADA	0,99 [0,82; 1,19]/	
		PLA	-0,01 [-0,13; 0,11]	

6.2.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane był zbliżony w grupie chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem (RR=0,33 [95%CI: 0,02; 6,47], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns).

Tabela 80 Metaanaliza bezpieczeństwa ADA vs PLA - ciężkie zdarzenia niepożądane (w okresie 12 tyg.).

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	ADA vs PLA RR/RD [95% CI]	Wynik metaanalizy RR/RD [95% CI]
ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	ABILITY-1	ADA	95	3 (3,2)	3,06 [0,32; 28,93]/	3,06 [0,32; 28,93]/ 0,02 [-0,02; 0,05]
		PLA	97	1 (1,0)	0,02 [-0,02; 0,06]	
	Haibel 2008	ADA	22	0 (0,0)	-/	
		PLA	24	0 (0,0)	0,00 [-0,08; 0,08]	

Tabela 81. Analiza bezpieczeństwa ETN vs ADA - ciężkie zdarzenia niepożądane (w okresie 12 tyg.).

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	ETN/ADA vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs ADA, RR/RD [95% CI]
ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	Dougados 2014	ETN	1,02 [0,15; 7,10]/	0,33 [0,02; 6,47]/ -0,02 [-0,07; 0,03]
		PLA	0,0003 [-0,03; 0,04]	
	metaanaliza badań ABILITY-1 i Haibel 2008	ADA	3,06 [0,32; 28,93]/	
		PLA	0,02 [-0,02; 0,05]	

6.2.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania

Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania był zbliżony w grupie chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem (RR=1,50 [95%CI: 0,06; 39,58], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p = ns).

Tabela 82 Metaanaliza bezpieczeństwa ADA vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane (w okresie 12 tyg.).

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	ADA vs PLA RR/RD [95% CI]	Wynik metaanalizy RR/RD [95% CI]
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania, n (%)	ABILITY-1	ADA	95	2 (2,1)	2,04 [0,19; 22,15]/ 0,01 [-0,02; 0,05]	2,04 [0,19; 22,15]/ 0,01 [-0,02; 0,04]
		PLA	97	1 (1,0)		
	Haibel 2008	ADA	22	0 (0,0)*	-/	
		PLA	24	0 (0,0)*	0,00 [-0,08; 0,08]	

* wszyscy chorzy ukończyli pierwsze 12 tyg. badania, stąd przyjęto, że żaden z chorych nie przerwał badania z powodu zdarzeń niepożądanych w tym czasie

Tabela 83. Analiza bezpieczeństwa ETN vs ADA - ciężkie zdarzenia niepożądane (w okresie 12 tyg.).

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	ETN/ADA vs PLA RR/RD [95% CI]	ETN vs ADA, RR/RD [95% CI]
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania, n (%)	Dougados 2014	ETN	3,05 [0,32; 28,92]/ 0,02 [-0,02; 0,05]	1,50 [0,06; 39,58]/ 0,01 [-0,04; 0,06]
		PLA		
	metaanaliza badań ABILITY-1 i Haibel 2008	ADA	2,04 [0,19; 22,15]/ 0,01 [-0,02; 0,04]	
		PLA		

6.3 Etanercept versus certolizumab pegol 200 mg co 2 tygodnie - porównanie pośrednie

Ze względu na brak oceny bezpieczeństwa w docelowej populacji chorych (tj. z nr-axSpA) w badaniu RAPID-axSpA nie przeprowadzono porównania pośredniego dla etanerceptu vs certolizumabu pegol (200 mg/2 tyg.).

6.4 Etanercept versus certolizumab pegol 400 mg co 4 tygodnie - porównanie pośrednie

Ze względu na brak oceny bezpieczeństwa w docelowej populacji chorych (tj. z nr-axSpA) w badaniu RAPID-axSpA nie przeprowadzono porównania pośredniego dla etanerceptu vs certolizumabu pegol (400 mg/4 tyg.).

7 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie etanerceptu z adalimumabem i certolizumabem pegol (zarejestrowanych w analizowanym wskazaniu) dotyczących docelowej populacji pacjentów, tj. chorych na ciężką postać spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych z niedostateczną odpowiedzią na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. W celu przeprowadzenia porównania pośredniego etanerceptu z adalimumabem i certolizumabem pegol przez wspólny komparator (placebo) - wykorzystano metodę Buchera.²⁶ Należy przy tym zaznaczyć, że pomimo różnic (w przyjętych kryteriach diagnostycznych, obecności zmian w badaniu MRI i podwyższonego CRP oraz przyjmowaniu NLPZ podczas badania), charakterystyki pacjentów włączonych do badań są do siebie zbliżone (patrz rozdz. 4.2.4) i nie wykluczają możliwości takiego porównania.

Do niniejszej analizy włączono jedynie badania z najwyższego poziomu wiarygodności, jakimi są randomizowane badania kliniczne.

Odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w porównaniu z placebo u pacjentów z nr-axSpA (badanie Dougados 2014) oraz 3 badania umożliwiające porównanie pośrednie między etanerceptem a dwoma innymi inhibitorami TNF- α poprzez wspólny komparator (placebo):

- badania ABILITY-1 (publikacje Sieper 2013 i van der Heijde 2014) oraz Haibel 2008: ADA vs PLA w populacji chorych na nr-axSpA;
- badanie RAPID-axSpA (publikacje: Landewé 2014 i Osterhaus 2014): CZP vs PLA w populacji chorych z osiową spondyloartropatią – w tym przedstawiono oddzielnie wyniki dla chorych na nr-axSpA i ZZSK.

Należy zaznaczyć, że ocena docelowej populacji chorych, tj. z nr-axSpA stanowiła w badaniu RAPID-axSpA ocenę dodatkową i obejmowała jedynie główne punkty końcowe. Nie przeprowadzono również oceny bezpieczeństwa, ponieważ nie raportowano zdarzeń niepożądanych w populacji docelowej.

Nie zidentyfikowano innych opublikowanych w formie pełnotekstowej dowodów naukowych dotyczących stosowania etanerceptu w wyżej wymienionym wskazaniu, co w kontekście niedawnej rejestracji analizowanego leku przez *European Medicines Agency* (dnia 26 czerwca 2014 r.) jest zgodne z przewidywaniami.⁶⁴

Wszystkie włączone do przeglądu badania były wielośrodkowymi kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją, o charakterze międzynarodowym (poza badaniem Haibel 2008, które prowadzone było w Niemczech), przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby z późniejszymi fazami otwartymi. Badania te odznaczały się umiarkowaną jakością wyrażoną w skali Jadad (0-5 punktów). Jakość wybranych do

przeglądu badań oceniono na 3 punkty (badania: Dougados 2014, ABILITY-1 i Haibel 2008) lub 2 punkty (RAPID-axSpA) ze względu na: brak opisów metod zaślepienia, brak lub niewystarczające opisy metod randomizacji pacjentów do poszczególnych grup w badaniach i brak opisu chorych, którzy przerwali leczenie dla docelowej populacji w badaniu RAPID-axSpA.

Za ograniczenie analizy można przyjąć niedużą liczebność chorych we włączonych do analizy badaniach klinicznych. Badania przeprowadzono łącznie w grupie 593 chorych z nr-axSpA: 215 chorych w badaniu dotyczącym etanerceptu w porównaniu z placebo, 147 chorych w badaniu dotyczącym certolizumabu pegol w porównaniu z placebo i łącznie 231 chorych w badaniach dotyczących adalimumabu w porównaniu z placebo.

W badaniu RAPID-axSpA, w którym ocena docelowej populacji chorych stanowiła jedynie ocenę dodatkową, liczebność wszystkich grup pacjentów z nr-axSpA (46 osób w grupie certolizumabu pegol 200 mg, 51 osób w grupie certolizumabu pegol 400 mg i 50 osób w grupie placebo) była niższa niż wynikająca z uzasadnienia liczebności próby (105 osób w każdej grupie). Również w badaniu Haibel 2008 liczba chorych w grupie adalimumabu (N=22) była mniejsza od liczebności wymaganej (23 osoby).

Mała liczebność próby powoduje, że porównanie z certolizumabem pegol, gdzie dostępne jest tylko jedno badanie kliniczne, powinno być interpretowane szczególnie ostrożnie.

Ograniczenie siły przedstawionych dowodów może stanowić krótki czas trwania faz właściwych (prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby) w poszczególnych badaniach. Trwały one po 12 tygodni w badaniach: Dougados 2014, ABILITY-1 i Haibel 2008 oraz 24 tygodnie w badaniu RAPID-axSpA. Z powodu przejścia chorych po 12 tyg. w badaniach: Dougados 2014, ABILITY-1 i Haibel 2008 oraz po 16 tyg. w badaniu RAPID-axSpA z grupy leczonych placebo do grup leczonych aktywnie wyniki w niniejszej analizie dla wszystkich analizowanych badań dotyczą okresu 12 pierwszych tygodni leczenia.



Wszyscy chorzy włączeni do badań: Dougados 2014, ABILITY-1 oraz RAPID-axSpA spełniali obecnie stosowane kryteria klasyfikacyjne do spondyloartropatii osiowej wg ASAS 2010. W badaniu Haibel 2008 przyjęte kryteria diagnostyczne różniły się w niewielkim stopniu od kryteriów ASAS 2010 (patrz rozdział 4.2).

[REDACTED]

Należy zauważyć, że chorzy w poszczególnych badaniach różnili się pod względem jednoczesnego przyjmowania NLPZ. W badaniu Dougados 2014 poza etanerceptem lub placebo wszyscy pacjenci otrzymywali niesteroidowe leki przeciwzapalne (jako kontynuację co najmniej 14-dniowego leczenia objawowego z użyciem tych środków), podczas gdy w badaniu ABILITY-1 udział pacjentów przyjmujących NLPZ wynosił 79%, a w badaniu RAPID-axSpA odsetek ten wynosił 84%. Brak jest danych dotyczących stosowania NLPZ przez chorych w badaniu Haibel 2008.

Między badaniami występowały różnice w definicji kryteriów ASAS. W badaniu Haibel 2008 i w pierwszorzędownym punkcie końcowym w badaniu Dougados 2014 uwzględniono definicję wg EMA 2005, a w badaniach ABILITY-1 i RAPID-axSpA oraz w pozostałych punktach końcowych badania Dougados 2014 – definicję wg EMA 2009. W zakres kryteriów odpowiedzi ASAS20 i ASAS40 wg EMA 2005 wchodzi domena złożona z całkowitego i nocnego bólu pleców, a w ASAS20 i ASAS40 wg EMA 2009 domenę tę stanowi jedynie ocena całkowitego bólu pleców.

W ramach porównania skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu z adalimumabem wykorzystano wyniki badania Dougados 2014 dla etanerceptu w porównaniu z placebo i wyniki metaanalizy badań ABILITY-1 i Haibel 2008 dla adalimumabu w porównaniu z placebo. Metaanalizy wyników badań ABILITY-1 i Haibel 2008 nie przeprowadzono w dwóch przypadkach: 1) dla odsetka chorych z ASDAS ID, tj. nieaktywną postacią choroby, ze względu na brak analizy tego punktu końcowego w badaniu Haibel 2008 oraz 2) dla odsetka chorych z odpowiedzią ASAS40 ze względu na różnice w definicjach tego punktu końcowego w badaniach (patrz rozdz. 5.2). W przypadku oceny odsetka chorych z odpowiedzią ASAS20 postanowiono zmetaanalizować wyniki badania Haibel 2008 i ABILITY-1 pomimo opisanej powyżej różnicy w definicjach i porównać pośrednio z wynikami badania Dougados 2014.

W przypadku porównania etanerceptu z adalimumabem w analizie nie uwzględniono ciągłych punktów końcowych ze względu na brak wystarczających danych do przeprowadzenia takiej analizy w badaniach dla adalimumabu – ABILITY-1 i Haibel 2008 (w badaniach tych podano jedynie średnią zmianę dla parametrów ciągłych).

W przypadku porównania etanerceptu z certolizumabem pegol uwzględniono punkty końcowe analizowane w obu badaniach (tj. w badaniu Dougados 2014 i w badaniu

RAPID-axSPA dla docelowej populacji chorych). W związku z tym w analizie nie przeprowadzono porównania zmiany stężenia białka C-reaktywnego ze względu na brak wyników dla tego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA.

Analizę bezpieczeństwa etanerceptu w porównaniu z adalimumabem przeprowadzono w odniesieniu do punktów końcowych oceny bezpieczeństwa analizowanych w badaniu Dougados 2014 i w badaniach ABILITY-1 i Haibel 2008, tj. zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie badania.

Ze względu na brak opublikowanych wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania certolizumabu pegol u chorych z nr-axSpA (dostępne dane dotyczyły populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa łącznie) niemożliwe było wykonanie analizy bezpieczeństwa etanerceptu w porównaniu z certolizumabem pegol.

8 Dyskusja

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

Do dnia 9 października 2014 r. (13 października 2014 r. w przypadku bazy CRD) zidentyfikowano 4 opublikowane randomizowane badania kliniczne (6 publikacji pełnotekstowych) spełniające kryteria włączenia do przeglądu: Dougados 2014 (etanercept 50 mg/tyg. w porównaniu z placebo), ABILITY-1 (adalimumab 40 mg/2 tyg. w porównaniu z placebo), Haibel 2008 (adalimumab w porównaniu z placebo), RAPID-axSpA (certolizumab pegol 200 mg/2 tyg. i 400 mg/4 tyg. w porównaniu z placebo; badanie prowadzone w populacji chorych na ZZSK i nr axSpA, uwzględniające podział na te dwie choroby). Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących etanercept z dwoma innymi inhibitorami TNF- α zarejestrowanymi w analizowanym wskazaniu, tj. adalimumabem i certolizumabem pegol, stąd wykorzystano porównanie pośrednie leków z etanerceptem metodą Buchera (opis metody w aneksie 11.1).²⁶

Skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu oceniano w populacji 215 chorych na nr-axSpA, skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu łącznie w grupie 231 chorych z analizowanym wskazaniem, a skuteczność certolizumabu pegol u 147 pacjentów z nr-axSpA (bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych na axSpA bez rozgraniczenia na pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa). Badania przeprowadzono łącznie w grupie 593 osób z nr-axSpA.

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych, dotyczących oceny stosowania etanerceptu i jego komparatorów w analizowanych populacjach chorych, jest umiarkowana (3 punkty w skali Jadad dla badań: Dougados 2014, ABILITY-1 i Haibel 2008) lub umiarkowanie niska (2 punkty dla RAPID-axSpA). Krytyczna ocena badań wynika z braku opisów metod zaślepienia i braku lub niewystarczającego opisu metod randomizacji pacjentów do poszczególnych grup we wszystkich badaniach oraz braku opisu chorych, którzy przerwali leczenie dla docelowej populacji w badaniu RAPID-axSpA.

Do najistotniejszych ograniczeń siły dowodów należały również: brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących etanercept z adalimumabem i certolizumabem pegol, czas trwania badań (porównywano wyniki po 12 tygodniach badań, ponieważ w większości z nich tyle trwała faza przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby, przed zmianą leczenia w grupach leczonych placebo na leczenie aktywne); nieduża

liczebność chorych w poszczególnych badaniach; brak wymaganej liczebności grup w badaniach RAPID-axSpA oraz Haibel 2008; brak pełnej zgodności chorych z włączonych badań z definicją populacji docelowej [REDACTED]

Po 12 tyg. faz przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby chorzy w badaniach Dougados 2014, ABILITY-1 i Haibel 2008 przechodzili z grupy placebo do grupy leczonych aktywnie (faza otwarta). W badaniu RAPID-axSpA faza przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby była dłuższa, jednakże w tyg. 16 chorzy z grupy placebo bez odpowiedzi wg ASAS20 przechodzili do grup leczonych aktywnie, a wyniki w badaniu dotyczące okresu przed zmiany grup dotyczą okresu 12-tyg., jak w pozostałych badaniach włączonych do analizy. W związku z tym przedstawione wyniki w niniejszej analizie dotyczą 12-tyg. fazy przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby we wszystkich włączonych do analizy badaniach. W badaniu Dougados 2014 po 12 tyg. fazy właściwej choroby z grupy etanerceptu i grupy placebo mieli możliwość kontynuacji leczenia w zaplanowanej na 92 tygodnie fazie otwartej, podczas której otrzymywali etanercept w dawce 50 mg/tyg. w połączeniu z NLPZ. Wyniki z pierwszych 12 tyg. fazy otwartej przedstawiono osobno w ramach dowodów uzupełniających (patrz rozdz. 5.1.18).

W oparciu o wyniki porównania bezpośredniego etanerceptu z placebo w populacji chorych na nr-axSpA nieskutecznie leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i kontynuujących leczenie NLPZ, wykazano większą skuteczność etanerceptu w porównaniu z placebo przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Po 12 tygodniach leczenia uzyskano istotnie statystycznie większy odsetek osób spełniających zarówno kryteria ASAS40 wg EMA 2005³⁹ (RR=2,06 [95%CI: 1,23; 3,45], p=0,006; RD=0,17 [95%CI: 0,05; 0,28], p=0,004; NNT_{12tyg}=6 [95%CI: 4; 20]), co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy, jak i ASAS40 oraz ASAS20 wg EMA 2009⁴⁰ (drugorzędowe punkty końcowe, odpowiednio: RR=2,25 [95%CI: 1,33; 3,81], p=0,003; RD=0,19 [95%CI: 0,07; 0,30], p=0,001; NNT_{12tyg}=6 [95%CI: 4; 15] oraz RR=1,45 [95%CI: 1,06; 1,98], p=0,02; RD=0,16 [95%CI: 0,03; 0,29], p=0,02; NNT_{12tyg}=7 [95%CI: 4; 34]).

Wykazano większe różnice w częstości odpowiedzi ASAS40 pomiędzy grupą etanerceptu i grupą placebo u pacjentów ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego oraz zmianami w badaniu MRI w porównaniu do pacjentów z normalnym stężeniem CRP oraz bez zmian w badaniu MRI. Należy jednak podkreślić, że test interakcji między grupami nie osiągnął istotności statystycznej, co pozwala jedynie bardzo ostrożnie wnioskować, że chorzy ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego mogą odnieść więcej korzyści ze stosowania etanerceptu.

Obserwowano również istotne statystycznie zwiększenie odsetka pacjentów z odpowiedzią BASDAI 50 (RR=1,84 [95%CI: 1,23; 2,74], p=0,003; RD=0,20 [95%CI: 0,08;

0,32], $p=0,002$; $NNT_{12tyg.}=5$ [95%CI: 4; 13]), a także pacjentów z nieaktywną postacią choroby według wskaźnika ASDAS ID ($RR=2,29$ [95%CI: 1,43; 3,68], $p=0,0002$; $RD=0,23$ [95%CI: 0,11; 0,34], $p=0,0002$; $NNT_{12tyg.}=5$ [95%CI: 3; 10]). Stosowanie etanerceptu związane było z istotnie statystycznym większym spadkiem oceny aktywności choroby w skali ASDAS (wyniki ANCOVA ze zmiennymi: stosowanym leczeniem, występowaniem zmian zapalnych w badaniu MRI i regionem geograficznym: -1,1 pkt. vs -0,5 pkt., $p<0,001$; wyniki bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących: $MD=-0,60$ pkt. [95%CI: -0,87; -0,33], $p<0,0001$), a także w skali BASDAI (ANCOVA: -2,0 pkt. vs -1,3 pkt., $p=0,019$; bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących: $MD=-0,70$ pkt. [95%CI: -1,53, 0,13], $p=0,10$, ns). Odnotowano również istotnie statystycznie większą zmianę oceny funkcjonowania w skali BASFI (ANCOVA: -1,4 pkt. vs -0,8 pkt., $p=0,016$; bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących: $MD=-0,60$ pkt. [95%CI: -1,16; -0,04], $p=0,04$) i większe zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego we krwi (ANCOVA: -3,0 mg/l vs 0,1 mg/l, $p=0,004$; bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących: $MD=-3,10$ mg/l [95%CI: -6,01; -0,19], $p=0,04$) w grupie etanerceptu niż placebo. Na podobnym poziomie w obu grupach kształtowało się zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. Stosowanie etanerceptu związane było również z istotnie statystycznym większym zmniejszeniem całkowitego bólu pleców ($MD=-0,90$ cm [95%CI: -1,73, -0,07], $p=0,03$), poziomu sztywności porannej ($MD=-0,90$ cm [95%CI: -1,73, -0,07], $p=0,03$), liczby obrzękniętych stawów ($MD=-0,30$ [95%CI: -0,57, -0,03], $p=0,03$) oraz oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI ($MD=-3,00$ pkt. [-4,81, -1,19], $p=0,001$) – zmiany korzystne, potwierdzone również w analizie ANCOVA). Na podobnym poziomie między grupą etanerceptu i placebo kształtowały się: zmniejszenie ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta, zmniejszenie oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych wg MASES i zmniejszenie oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI. Jednakże wyniki modelu ANCOVA ze zmiennymi: stosowanym leczeniem, występowaniem zmian zapalnych w badaniu MRI i regionem geograficznym wskazują na istotną statystycznie korzyść etanerceptu w porównaniu z placebo w odniesieniu do tych punktów końcowych. Zmniejszenie liczby bolesnych stawów było zbliżone w grupie etanercept i placebo zarówno w przypadku analizy przeprowadzonej bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących, jak i analizy ANCOVA, przy czym brak istotnej poprawy może wynikać z małego natężenia bólu w momencie rozpoczęcia badania.

Po dodatkowych 12 tygodniach fazy otwartej w grupie chorych kontynuujących leczenie etanerceptem obserwowano dalszą poprawę w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. W grupie chorych pierwotnie randomizowanych do grupy placebo, którzy rozpoczęli leczenia etanerceptem, po zakończeniu fazy właściwej badania obserwowano poprawę w zakresie większości ocenianych punktów końcowych zbliżoną do obserwowanej w grupie leczonej etanerceptem.

Odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ($RR=1,26$ [95%CI: 0,97; 1,63], $p=0,08$; $RD=0,12$ [95%CI: -0,01; 0,25], $p=0,08$; $NNH_{12tyg.}=na$), w tym ciężkie

zdarzenia niepożądane (RR=1,02 [95%CI: 0,15; 7,10], p=ns; RD=-0,0003 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns; NNH_{12tyg.}=na), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania (RR=3,05 [95%CI: 0,32; 28,92], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns; NNH_{12tyg.}=na) oraz zakażenia i ciężkie zakażenia, były zbliżone w obu grupach.

W publikacji Dougados 2014 nie raportowano danych dotyczących jakości życia. Dane tego typu odnaleziono w abstrakcie konferencyjnym prezentowanym na *Annual European Congress of Rheumatology* w czerwcu 2014. Zgodnie z doniesieniem konferencyjnym⁶⁵ stosowanie etanerceptu w porównaniu z placebo miało pozytywny wpływ na ocenę jakości życia chorych z nr-axSpA (QOL, *Quality of Life*). Analizę wykonywano po 12 tygodniach fazy właściwej badania i kolejnych 12 oraz 36 tygodniach fazy otwartej. Uczestniczyły w niej 102 osoby z grupy etanerceptu oraz 106 osób z grupy placebo. Po 12 tygodniach zaobserwowano większą poprawę w wartościach większości ocenianych wskaźników służących do pomiaru jakości życia dla domen specyficznych dla choroby i funkcjonalnych, w grupie etanerceptu niż placebo. Korzyści dla etanerceptu odnotowano m.in. w zakresie: całkowitego i nocnego bólu pleców (odpowiednio: -2,4 [SD=0,3] vs -1,4 [0,2] oraz -2,5 [3,2] vs -1,3 [0,3] w skali VAS 0-10) subiektywnej oceny choroby (-2,5 [0,3] vs -1,5 [0,2] w skali VAS 0-10), a także EQ-5D (*EuroQol 5 Dimendions*, 10,3 [2,5] vs 4,6 [2,2] w skali VAS 0-100) i części kwestionariusza jakości życia SF-36 odnośnie zdrowia fizycznego (6,0 [0,8] vs 3,7 [0,7] w skali 0-100). Poprawa w grupie etanerceptu była szybka i utrzymywała się w fazie otwartej.

Porównanie pośrednie metodą Buchera²⁶ wskazuje na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu w porównaniu z adalimumabem. ██████████

██████████ Odsetki chorych w populacji ogólnej z odpowiedziami: ASAS40 wg EMA 2009⁴⁰ (RR=0,93 [0,43; 1,99], p=ns; RD=-0,02 [-0,19; 0,15], p=ns), ASAS40 wg EMA 2005³⁹, ASAS20 i BASDAI 50 (odpowiednio: RR=0,47 [95%CI: 0,14; 1,63], p=ns; RD=-0,25 [95%CI: -0,53; 0,03], p=ns dla ASAS 40; RR=0,78 [95%CI: 0,50; 1,23], p=ns; RD=-0,09 [95%CI: -0,27; 0,09], p=ns dla ASAS20 i RR=0,78 [95%CI: 0,42; 1,44], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,18; 0,14], p=ns dla BASDAI 50) były porównywalne wśród pacjentów leczonych z użyciem obu leków. Również odsetek chorych z nieaktywną postacią choroby (ASDAS ID) był zbliżony w obu grupach (RR=0,40 [95%CI: 0,13; 1,25], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,12; 0,18], p=ns). Z powodu braku opublikowanych pełnych danych dotyczących skuteczności klinicznej stosowania adalimumabu w badaniach ABILITY-1 i Haibel 2008, niemożliwe było zestawienie ciągłych punktów końcowych. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (RR=1,27 [95%CI: 0,92; 1,75], p=ns; RD=0,13 [95%CI: -0,05; 0,31], p=ns), w tym ciężkie zdarzenia niepożądane (RR=0,33 [95%CI: 0,02; 6,47], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns) oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania

badania (RR=1,50 [95%CI: 0,06; 39,58], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06]) był zbliżony w grupach leczonych etanerceptem i adalimumabem.

Porównanie pośrednie metodą Buchera²⁶ wskazuje na zbliżoną skuteczność etanerceptu i certolizumabu pegol, w dawkach 200 mg co 2 tygodnie i 400 mg co 4 tygodnie, w odniesieniu do odsetka chorych z odpowiedzią ASAS40 (odpowiednio: RR=0,75 [95%CI: 0,31; 1,81], p=ns; RD=-0,13 [95%CI: -0,34; 0,08], p=ns dla certolizumabu pegol w dawce 200 mg co 2 tygodnie i RR=0,77 [95%CI: 0,32; 1,84], p=ns; RD=-0,12 [95%CI: -0,33; 0,09], p=ns dla certolizumabu pegol w dawce 400 mg co 4 tygodnie), ASAS20 (odpowiednio: RR=0,99 [95%CI: 0,59; 1,66], p=ns; RD= 0,03 [95%CI: -0,26; 0,20], p=ns i RR=0,92 [95%CI: 0,56; 1,54], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,30; 0,16], p=ns) i BASDAI 50 (odpowiednio: RR=0,75 [95%CI: 0,31; 1,81], p=ns; RD=-0,13 [95%CI: -0,34; 0,08], p=ns i RR=0,77 [95%CI: 0,32; 1,84], p=ns; RD=-0,12 [95%CI: -0,33; 0,09], p=ns) i RR=0,63 [95%CI: 0,28; 1,40], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,32; 0,10], p=ns), a także odsetka chorych z nieaktywną postacią choroby (odpowiednio: RR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,23], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,25; 0,11], p=ns i RR=0,09 [95%CI: 0,01; 1,47], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,19; 0,15], p=ns). W przypadku obu interwencji zaobserwowano również podobny spadek aktywności choroby w skali BASDAI. Etanercept w porównaniu z certolizumabem pegol w dawkach 200 mg co 2 tygodnie i 400 mg co 4 tygodnie związany był z istotnie statystycznie mniejszym obniżeniem: oceny aktywności choroby w skali ASDAS (odpowiednio: MD=0,50 [95% CI: 0,01; 0,99], p<0,05 oraz MD=0,50 [0,02; 0,98], p<0,05), oceny funkcjonowania w skali BASFI (odpowiednio: MD=1,20 [95% CI: 0,17; 2,23], p<0,05 oraz MD=1,20 [95% CI: 0,24; 2,16], p<0,05) oraz oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI (odpowiednio: MD=0,60 [95% CI: 0,06; 1,14], p<0,05 oraz MD=0,60 [95% CI: 0,07; 1,13], p<0,05). Różnice te wskazują na korzyść certolizumabu pegol w porównaniu z etanerceptem. Jednakże, jedynie dla wskaźnika BASFI zaobserwowano różnicę istotną klinicznie. Minimalna istotna klinicznie różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt., a dla oceny aktywności w skali ASDAS 1,1 pkt.⁶⁶ Nie odnaleziono wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. Należy jednak zauważyć, że uzyskane różnice są niewielkie (poza oceną w skali BASFI nie przekraczają 1 pkt., zakres skali wynosi od 0 do 10-pkt.), a wyniki odnośnie odsetka odpowiedzi na leczenie, opisane powyżej, są zbliżone w grupach etanerceptu i certolizumabu pegol. Należy podkreślić fakt, że ocena skuteczności certolizumabu pegol u chorych z nr-axSpA stanowiła jedynie analizę dodatkową. Ze względu na brak oceny bezpieczeństwa w docelowej populacji chorych (tj. z nr-axSpA) w badaniu RAPID-axSpA nie przeprowadzono porównania pośredniego dla etanerceptu vs certolizumabu pegol.

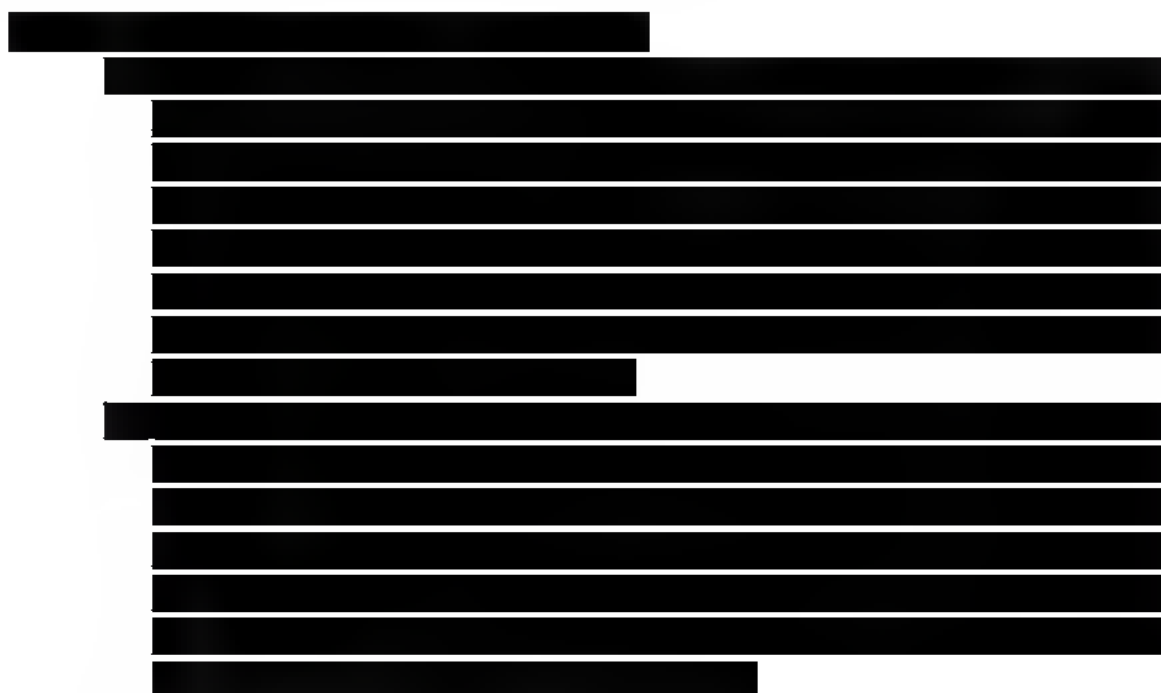
Dodatkowym potwierdzeniem skuteczności leczenia chorych z nr-axSpA inhibitorami TNF- α , jest metaanaliza przedstawiona w jedynym odnalezionym badaniu wtórnym spełniającym kryteria przeglądu systematycznego (Callhoff 2014).

Mając na uwadze wyniki analiz przewaga leczenia biologicznego nad placebo (tj. kontynuacja dotychczasowej terapii) została potwierdzona, jednak w celu jednoznacznego i wiarygodnego porównania skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych aktywnych terapii, potrzebne są badania bezpośrednio porównujące oceniane interwencje w populacji docelowej.

9 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 9 października 2014 r. (13 października 2014 r. w przypadku bazy *Centre for Reviews and Dissemination*) zidentyfikowano 4 opublikowane randomizowane badania kliniczne (6 publikacji pełnotekstowych) spełniające kryteria włączenia do przeglądu: Dougados 2014 (etanercept w porównaniu z placebo, N=215), ABILITY-1 (adalimumab w porównaniu z placebo, N=185), Haibel 2008 (adalimumab w porównaniu z placebo, N=46), RAPID-axSpA (certolizumab pegol 200 mg/2 tyg. i 400 mg/4 tyg. w porównaniu z placebo, N=147 chorych w docelowej populacji chorych). Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących etanercept z dwoma innymi inhibitorami TNF- α zarejestrowanymi w analizowanym wskazaniu, tj. adalimumabem i certolizumabem pegol, stąd wykorzystano porównanie pośrednie leków z etanerceptem metodą Buchera (opis metody w aneksie 11.1).²⁶

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w porównaniu z placebo u dorosłych chorych z ciężką postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne w oparciu o randomizowane badanie kliniczne Dougados 2014 (porównanie bezpośrednie) po 12 tygodniach wykazała:



- dla analizy skuteczności (pełna populacja):
 - w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większy **odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 wg EMA 2005³⁹** niż w grupie placebo (RR=2,06 [95%CI: 1,23; 3,45], p=0,006; RD=0,17 [95%CI: 0,05; 0,28], p=0,004; NNT_{12tyg.}=6 [95%CI: 4; 20]);

- w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większy **odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 wg EMA 2009⁴⁰** niż w grupie placebo (RR=2,25 [95%CI: 1,33; 3,81], p=0,003; RD=0,19 [95%CI: 0,07; 0,30], p=0,001; NNT_{12tyg.}=6 [95%CI: 4; 15]);
- w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większy **odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 wg EMA 2009⁴⁰** w porównaniu do obserwowanego w grupie placebo (RR=1,45 [95%CI: 1,06; 1,98], p=0,02; RD=0,16 [95%CI: 0,03; 0,29], p=0,02; NNT_{12tyg.}=7 [95%CI: 4; 34]);
- w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większy **odsetek chorych z odpowiedzią ASDAS ID** w porównaniu do obserwowanego w grupie placebo (RR=2,29 [95%CI: 1,43; 3,68], p=0,0005; RD=0,23 [95%CI: 0,11; 0,34], p=0,0002; NNT_{12tyg.}= 5 [95%CI: 3; 10]);
- w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większy **odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50** niż w grupie placebo (RR=1,84 [95%CI: 1,23; 2,74], p=0,003; RD=0,20 [95%CI: 0,08; 0,32], p=0,002; NNT_{12tyg.}=5 [95%CI: 4; 13]);
- w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie **oceny aktywności choroby w skali ASDAS** niż w grupie placebo (-1,1 pkt. vs -0,5 pkt., p<0,001, wyniki ANCOVA; wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących także osiągnął poziom istotności statystycznej (MD=-0,60 pkt. [95%CI: -0,87; -0,33], p<0,0001);
- w grupie etanerceptu obserwowano zmniejszenie **oceny aktywności choroby w skali BASDAI** na podobnym poziomie jak w grupie placebo (-2,0 pkt. vs -1,3 pkt., p=0,019, wyniki ANCOVA); wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (MD=-0,70 pkt. [95%CI: -1,53; 0,13], p=0,10);
- w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie **oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI** (zmiana korzystna) niż w grupie placebo (-1,4 pkt. vs -0,8 pkt., p=0,016, wyniki ANCOVA); wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących także osiągnął poziom istotności statystycznej (MD=-0,60 pkt. [95%CI: -1,16; -0,04], p=0,04);
- w grupie etanerceptu obserwowano porównywalne zmniejszenie **oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI** (zmiana korzystna) do grupy placebo (-0,3 pkt. vs -0,3 pkt., p=ns, wyniki ANCOVA; wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących MD=0,00 pkt. [95%CI: -0,44; 0,44] pkt., p=ns);
- w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większą zmianę **stężenia białka C-reaktywnego (CRP)** niż w grupie placebo (-3,0 mg/l vs 0,1 mg/l, p=0,004, wyniki ANCOVA); wynik bez uwzględnienia zmiennych

- towarzyszących również osiągnął poziom istotności statystycznej (MD=-3,10 mg/l [95%CI: -6,01; -0,19], p=0,04);
- w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta w skali VAS (od 0 do 10 cm) (zmiana korzystna) niż w grupie placebo (-2,1 cm vs -1,3 cm, p=0,01, wyniki ANCOVA); wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (MD=-0,80 cm [95%CI: -1,63, 0,03], p=0,06);
 - w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny całkowitego bólu pleców w skali VAS (od 0 do 10 cm) (zmiana korzystna) niż w grupie placebo (-2,0 cm vs -1,1 cm, p=0,006, wyniki ANCOVA); wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących również osiągnął poziom istotności statystycznej (MD=-0,90 cm [95%CI: -1,73, -0,07], p=0,03);
 - w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie poziomu sztywności porannej w skali VAS (od 0 do 10 cm) (zmiana korzystna) niż w grupie placebo (-2,3 cm vs -1,4 cm, p=0,013, wyniki ANCOVA); wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących również osiągnął poziom istotności statystycznej (MD=-0,90 cm [95%CI: -1,73, -0,07], p=0,03);
 - w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (zmiana korzystna) niż w grupie placebo (-0,6 vs -0,3, p=0,009, wyniki ANCOVA); wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących również osiągnął poziom istotności statystycznej (MD=-0,30 [95%CI: -0,57, -0,03], p=0,03);
 - w grupie etanerceptu i w grupie placebo obserwowano porównywalne zmniejszenie liczby bolesnych stawów (-1,6 vs -1,6, p=0,989, wyniki ANCOVA); wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących również wskazuje na porównywalne zmniejszenie liczby bolesnych stawów pomiędzy analizowanymi grupami - MD=0,00 [95%CI: -1,11; 1,11], p=ns;
 - w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych wg MASES (zmiana korzystna) niż w grupie placebo (-1,4 pkt. vs -0,7 pkt., p=0,017, wyniki ANCOVA); wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (MD=-0,70 pkt. [95%CI: -1,53, 0,13], p=0,10);
 - w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowobiodrowych w badaniu MRI (zmiana korzystna) niż w grupie placebo (-3,8 pkt. vs -0,8 pkt., p<0,001, wyniki ANCOVA); wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących również osiągnął poziom istotności statystycznej (MD=-3,00 pkt. [-4,81, -1,19], p=0,001);

- w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI (zmiana korzystna) niż w grupie placebo (-2,1 vs -1,2, $p=0,041$, wyniki ANCOVA); wynik bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (MD=-0,90 [95%CI: -2,28, 0,48], $p=0,001$);
- po dodatkowych 12 tygodniach fazy otwartej w grupie chorych kontynuujących leczenie etanerceptem obserwowano dalszą poprawę w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych;
- w grupie chorych pierwotnie randomizowanych do grupy placebo, którzy rozpoczęli leczenie etanerceptem po zakończeniu fazy właściwej badania obserwowano poprawę w zakresie większości ocenianych punktów końcowych zbliżoną do obserwowanej w grupie leczonej etanerceptem;
- **dla analizy bezpieczeństwa (pełna populacja):**
 - odsetek chorych, u których wystąpiły **zdarzenia niepożądane** był zbliżony w grupie chorych leczonych etanerceptem i placebo (RR=1,26 [95%CI: 0,97; 1,63], $p=0,08$; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,25] 0,12 [95%CI: -0,01; 0,25], $p=0,08$);
 - odsetek chorych, u których wystąpiły **ciężkie zdarzenia niepożądane** był porównywalny w grupie chorych leczonych etanerceptem i placebo (RR=1,02 [95%CI: 0,15; 7,10], $p=ns$; RD=-0,0003 [95%CI: -0,03; 0,04], $p=ns$);
 - odsetek chorych, u których wystąpiły **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania** był zbliżony w grupie chorych leczonych etanerceptem i placebo (RR=3,05 [95%CI: 0,32; 28,92], $p=ns$; RD=-0,02 [95%CI: -0,02; 0,05], $p=ns$);
 - odsetek chorych, u których raportowano **zakażenia i ciężkie zakażenia** był porównywalny w grupie etanerceptu i w grupie placebo (odpowiednio: RR=1,12 [95%CI: 0,50; 2,53], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,07; 0,09], $p=ns$; RR= 0,34 [0,01; 8,24], $p=ns$; RD= -0,01 [-0,03; 0,02], $p=ns$).
 - odsetek chorych, u których raportowano występowanie **zdarzeń niepożądanych stopnia 3**, takich jak: podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej oraz podwyższony poziom bilirubiny był porównywalny w grupie etanerceptu i placebo (odpowiednio: RR=3,05 [95%CI: 0,13; 74,16], $p=ns$, RD=0,01[95%CI: -0,02; 0,03]; RR=3,05 [95%CI: 0,13; 74,16], $p=ns$, RD=0,01[95%CI: -0,02; 0,03], $p=ns$ oraz RR=1,02 [95%CI: 0,15; 7,10], $p=ns$; RD=0,0003 [95%CI: -0,03; 0,04], $p=ns$);
 - u żadnego z chorych w grupie etanerceptu i placebo nie raportowano występowania podwyższonej całkowitej liczby neutrofilów (ZN stopnia 3.) oraz ZN stopnia 4. takich jak: podwyższony poziom bilirubiny i

podwyższone stężenie potasu (RD=0,00 [95%CI: -0,02; 0,02] dla tych punktów końcowych);

- o po 24 tygodniach badania (w tym 12 tygodniach fazy otwartej) uzyskano mniejszy odsetek chorych, u których odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych, w grupie chorych kontynuujących leczenie etanerceptem niż w tygodniu 12 (35% i 63%); odsetek ten był również niższy niż w grupie chorych, u których wcześniej stosowano placebo (53% po 24 tygodniach badania); nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie badania, zakażeń oraz ciężkich zakażeń.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w porównaniu z adalimumabem u dorosłych chorych z ciężką postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne, w oparciu o randomizowane badania kliniczne: Dougados 2014 dla etanerceptu oraz ABILITY-1 i/lub Haibel 2008 dla adalimumabu (porównanie pośrednie) po 12 tygodniach wykazała:

- dla analizy skuteczności:

[Redacted text block]

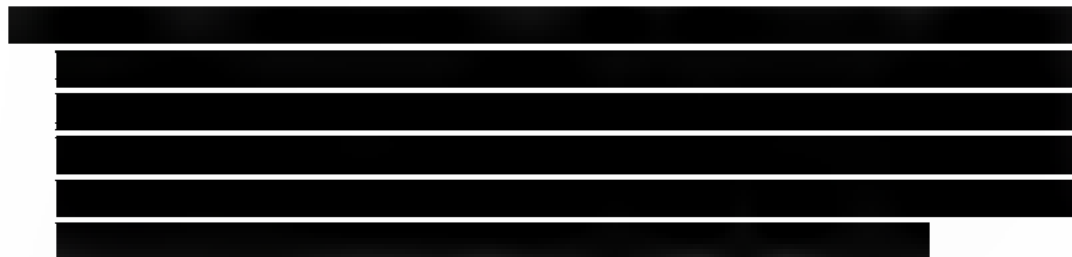
- o zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i adalimumab osiągnął **odpowieź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS40 wg EMA 2009**⁴⁰ (RR=0,93 [95%CI: 0,43; 1,99], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,19; 0,15], p=ns);
- o zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i adalimumab osiągnął **odpowieź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS40 wg EMA 2005**⁴⁰ (RR=0,47 [95%CI: 0,14; 1,63], p=ns; RD=-0,25 [95%CI: -0,53; 0,03], p=ns);
- o zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i adalimumab osiągnął podobną **odpowieź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS20**^{††} (RR=0,78 [95%CI: 0,50; 1,23], p=ns; RD=-0,09 [95%CI: -0,27; 0,09], p=ns);
- o odsetek chorych z **ASDAS ID**, tj. nieaktywną postacią choroby, był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem (RR=0,40 [95%CI: 0,13; 1,25], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,12; 0,18], p=ns);

^{††} porównywano ASAS20 wg EMA 2009 **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.** w badaniach Dougados 2014 i ABILITY-1 i ASAS20 wg EMA 2005 **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.** w badaniu Haibel 2008.

- zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i adalimumab osiągnął **odpowiedź na leczenie wg kryteriów BASDAI 50** (RR=0,78 [95%CI: 0,42; 1,44], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,18; 0,14], p=ns);
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
 - odsetek chorych, u których wystąpiły **zdarzenia niepożądane** był zbliżony w grupie chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem (RR=1,27 [95%CI: 0,92; 1,75], p=ns; RD=0,13 [95%CI: -0,05; 0,31], p=ns);
 - odsetek chorych, u których wystąpiły **ciężkie zdarzenia niepożądane** był zbliżony w grupie chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem (RR=0,33 [95%CI: 0,02; 6,47], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns);
 - odsetek chorych, u których wystąpiły **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania** był zbliżony w grupie chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem (RR=1,50 [95%CI: 0,06; 39,58], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns);

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w porównaniu z certolizumabem pegol w dawce 200 mg podawanej co 2 tyg. u dorosłych chorych z ciężką postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne, w oparciu o randomizowane badania kliniczne: Dougados 2014 dla etanerceptu oraz RAPID-axSpA dla certolizumabu pegol (porównanie pośrednie) po 12 tygodniach wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**



- zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i certolizumab pegol osiągnął **odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS40** (RR=0,75 [95%CI: 0,31; 1,81], p=ns; RD=-0,13 [95%CI: -0,34; 0,08], p=ns);
- zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i certolizumab pegol osiągnął **odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS20** (RR=0,99 [95%CI: 0,59; 1,66], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,26; 0,20], p=ns);
- odsetek chorych z **ASDAS ID**, tj. nieaktywną postacią choroby, był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i certolizumabem pegol (RR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,23], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,25; 0,11], p=ns);
- zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i certolizumab pegol osiągnął **odpowiedź na leczenie wg kryteriów BASDAI 50** (RR=0,59 [95%CI: 0,26; 1,31], p=ns; RD=-0,14 [95%CI: -0,36; 0,08], p=ns);
- u chorych stosujących etanercept obserwowano istotnie statystycznie mniejsze obniżenie **oceny aktywności choroby w skali ASDAS** niż

w grupie osób leczonych certolizumabem pegol (MD=0,50 [95% CI: 0,01; 0,99], $p<0,05$; wynik na korzyść certolizumabu pegol);

- obserwowano zbliżoną redukcję **oceny aktywności choroby w skali BASDAI** w grupie leczonej etanerceptem i grupie leczonej certolizumabem pegol (MD=1,00 [95% CI: -0,17; 2,17], $p=ns$; wynik na korzyść certolizumabu pegol);
 - w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie mniejsze obniżenie **wskaźnika oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI** niż w grupie leczonej certolizumabem pegol (MD=1,20 [95% CI: 0,17; 2,23], $p<0,05$; wynik na korzyść certolizumabu pegole);
 - w grupie etanerceptu obserwowano mniejsze obniżenie **wskaźnika ruchomości kręgosłupa w skali BASMI** niż w grupie leczonej certolizumabem pegol MD=0,60 [95% CI: 0,06; 1,14], $p<0,05$; wynik na korzyść certolizumabu pegol);
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
 - nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa ze względu na brak oceny bezpieczeństwa w populacji chorych z docelowym wskazaniem w badaniu RAPID-axSpA.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w porównaniu z certolizumabem pegol w dawce 400 mg podawanej co 4 tyg. u dorosłych chorych z ciężką postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne, w oparciu o randomizowane badania kliniczne: Dougados 2014 dla etanerceptu oraz RAPID-axSpA dla certolizumabu pegol (porównanie pośrednie) po 12 tygodniach wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**

[Redacted text block]

- zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i certolizumab pegol osiągnął **odpowieź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS40** (RR=0,77 [95%CI: 0,32; 1,84], $p=ns$; RD=-0,12 [95%CI: -0,33; 0,09], $p=ns$), $p=ns$);
- zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i certolizumab pegol osiągnął **odpowieź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS20** (RR=0,92 [95%CI: 0,56; 1,54], $p=ns$; RD=-0,07 [95%CI: -0,30; 0,16], $p=ns$), $p=ns$);

- odsetek chorych z **ASDAS ID**, tj. nieaktywną postacią choroby, był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i certolizumabem pegol (RR=0,09 [95%CI: 0,01; 1,47], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,19; 0,15], p=ns);
- zbliżony odsetek chorych stosujących etanercept i certolizumab pegol osiągnął **odpowiedź na leczenie BASDAI 50** (RR=0,63 [95%CI: 0,28; 1,40], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,32; 0,10], p=ns);
- u chorych stosujących etanercept obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję **oceny aktywności choroby w skali ASDAS** niż w grupie osób leczonych certolizumabem pegol (MD=0,50 [95% CI: 0,01; 0,99], p<0,05; wynik na korzyść certolizumabu pegol);
- obserwowano zbliżoną redukcję **oceny aktywności choroby w skali BASDAI** w grupie leczonej etanerceptem i grupie leczonej certolizumabem pegol (MD=1,10 [-0,05; 2,25], p=ns);
- w grupie etanerceptu obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję **wskaźnika oceny funkcjonowania w skali BASFI** niż w grupie leczonej certolizumabem pegol (MD=1,20 [95% CI: 0,24; 2,16], p<0,05; wynik na korzyść certolizumabu pegol);
- w grupie etanerceptu obserwowano mniejszą redukcję **wskaźnika ruchomości kręgosłupa w skali BASMI** niż w grupie leczonej certolizumabem pegol (MD=0,60 [95% CI: 0,07; 1,13], p<0,05; wynik na korzyść certolizumabu pegol);
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
 - nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa ze względu na brak oceny bezpieczeństwa w populacji chorych z docelowym wskazaniem w badaniu RAPID-axSpA.

10 Wnioski

W populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych nieskutecznie leczonych NLPZ leczenie etanerceptem w dawce 50 mg/tyg. związane jest z poprawą w zakresie większości analizowanych punktów końcowych opierających się na uznanych kliniczne skalach oceny choroby.

Stosowanie etanerceptu jest związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej kryteriami: ASAS40, ASAS20 i BASDAI 50 oraz ASDAS ID tj. (nieaktywnej postaci choroby) u większego odsetka chorych niż w grupie placebo. Wykazano również większe różnice w częstości odpowiedzi ASAS40 pomiędzy grupą etanerceptu i grupą placebo u pacjentów ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego oraz zmianami w badaniu MRI w porównaniu do pacjentów z normalnym stężeniem CRP oraz bez zmian w badaniu MRI. Należy jednak podkreślić, że test interakcji między grupami nie osiągnął istotności statystycznej, co pozwala jedynie ostrożnie wnioskować, że chorzy ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego mogą odnieść więcej korzyści ze stosowania etanerceptu.

W badaniu zaobserwowano również istotnie statystycznie większe zmniejszenie stężenia CRP we krwi oraz oceny aktywności choroby w skali ASDAS i funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI (zmiany korzystne) wśród chorych leczonych etanerceptem w porównaniu do przyjmujących placebo. Stosowanie etanerceptu związane było również z istotnie statystycznie większym zmniejszeniem całkowitego bólu pleców, poziomu sztywności porannej, liczby obrzękniętych stawów oraz oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI. Porównywalne wyniki dla obu grup uzyskano w zakresie zmniejszenia oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta, oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych wg MASES i oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI oraz liczby bolesnych stawów, co może wynikać z niskiego natężenia bólu w momencie rozpoczęcia badania.

Odsetki chorych, u których raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zakażeń i ciężkich zakażeń oraz wystąpienia podwyższonych stężeń aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz bilirubiny całkowitej) były zbliżone do obserwowanych w grupie placebo.

Wnioskowanie o skuteczności etanerceptu w porównaniu z innymi lekami biologicznymi zarejestrowanymi we wskazaniu „spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych” (adalimumabem i certolizumabem pegol), jest możliwe jedynie w oparciu o wyniki porównania pośredniego.



Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu w porównaniu z adalimumabem w populacji ogólnej w kontekście odpowiedzi na leczenie według kryteriów: ASAS40, ASAS20 i BASDAI 50 oraz ASDAS ID (tj. nieaktywnej postaci choroby). Obie terapie charakteryzują się podobnym profilem bezpieczeństwa w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Wyniki porównania pośredniego etanerceptu i certolizumabu pegol w dawce 200 mg co 2 tygodnie oraz 400 mg co 4 tygodnie wskazują na zbliżoną skuteczność kliniczną analizowanych terapii odnośnie większości punktów końcowych (odsetków pacjentów osiągających kryteria: ASAS40, ASAS20 i BASDAI 50 oraz ASDAS ID, a także zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI). Istotną statycznie różnicę na korzyść certolizumabu pegol (w obu badanych dawkach) obserwowano w zakresie zmiany oceny aktywności w skali ASDAS, zmiany oceny funkcjonowania w skali BASFI oraz zmiany oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. Należy jednak zauważyć, że uzyskane różnice są niewielkie (poza oceną w skali BASFI nie przekraczają 1 pkt., zakres skali wynosi od 0 do 10-pkt.). Ponadto, różnice te wynikać mogą z niskiej wyjściowej wartości wskaźnika BASFI u pacjentów z badania Dougados 2014, chorzy w tym badaniu znajdują się we wcześniejszym stadium choroby niż chorzy z badania RAPID-axSpA. Ze względu na brak oceny bezpieczeństwa certolizumabu pegol w docelowej populacji chorych niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego bezpieczeństwa tych leków.

Należy zaznaczyć, że, możliwość wnioskowania na temat skuteczności etanerceptu w porównaniu z adalimumabem i certolizumabem pegol jest ograniczona z powodu zastosowania porównania pośredniego (brak badań bezpośrednio porównujących te leki w analizowanej populacji chorych; wykorzystanie placebo jako wspólnej referencji). Obniżenie jakości porównania pośredniego etanerceptu z certolizumabem pegol wynika również z małej liczebności populacji chorych leczonych certolizumabem pegol.

Jakość wszystkich analizowanych badań pierwotnych została oceniona na umiarkowaną (3 punkty w skali Jadad dla badań: Dougados 2014, ABILITY-1 i Haibel 2008) lub umiarkowanie niską (2 punkty dla RAPID-axSpA). Krytyczna ocena badań wynika z braku opisów metod zaślepienia i braku lub niewystarczającego opisu metod randomizacji pacjentów do poszczególnych grup we wszystkich badaniach oraz braku opisu chorych, którzy przegrali leczenie dla docelowej populacji w badaniu RAPID-axSpA.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych można wnioskować o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie etanerceptu u pacjentów z nr axSpA. Jednakże, biorąc pod uwagę ograniczenia niniejszej analizy (głównie brak badań typu *head-to-head* dla etanerceptu i adalimumabu oraz etanerceptu i certolizumabu pegol), nie można jednoznacznie wnioskować na temat wyższości którejkolwiek z terapii biologicznych zarejestrowanych w docelowym wskazaniu.

11 Aneks

11.1 Metoda Buchera

W analizie pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu w porównaniu z innymi inhibitorami TNF- α - adalimumabem i certolizumabem pegol – poprzez wspólny komparator (placebo) korzystano z metody Buchera,²⁶ wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru RR):

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

$$\sqrt{((1/n_{ETN} - 1/N_{ETN}) + (1/n_{PLA} - 1/N_{PLA}))}$$
;
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:

$$\sqrt{((1/n_{komparator} - 1/N_{komparator}) + (1/n_{PLA} - 1/N_{PLA}))}$$
;
6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;
7. 95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości $1,96*SE^{**}$ od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

11.2 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tabela 84. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

** SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

Opracowano na podstawie:

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

11.3 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	Dougados 2014 (ETN)	Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, Miceli-Richard C, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Rahman MU, Logeart I, Wajduła J, Koenig AS, Vlahos B, Alvarez D, Bukowski JF. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2014 Aug;66(8):2091-102.
2	Haibel 2008 (ADA)	Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, Braun J, Sieper J. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. <i>Arthritis Rheum</i> . 2008 Jul;58(7):1981-91.
3	ABILITY-1 (ADA)	Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). <i>Ann Rheum Dis</i> . 2013 Jun;72(6):815-22. <u>pozostałe publikacje do badania:</u> van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Brown MA, Lambert RG, Rathmann SS, Pangan AL. Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2014 Mar;66(3):667-73.
4	RAPIDaxSpA (CZP)	Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled Phase 3 study. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2014 Jan;73(1):39-47. <u>pozostałe publikacje do badania:</u> Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2014 Aug 6;16(4):R164.
Badania wtórne		
1	Callhoff 2014	Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2014 Apr 9.

11.4 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne wykluczone z przeglądu		
etanercept		
1	Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, Cawkwell L, Emery P. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010 Nov;69 (11):1926-8.	chorzy z ZZSK (Barkham2010)
2	Boonen A, Patel V, Traina S, Chiou CF, Maetzel A, Tsuji W. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept. <i>J Rheumatol.</i> 2008 Apr;35(4):662-7.	populacja chorych z ZZSK (Boonen 2008)
3	Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Grassnickel L, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2003 Jun;48(6):1667-75.	populacja chorych z ZZSK (Brandt 2003)
4	Calin A, Dijkmani BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Salvarani C, Sanmartí R, Sany J, Sibilia J, Sieper J, van der Linden S, Veys E, Appel AM, Fatenejad S. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2004 Dec;63 (12):1594-600. Dijkmans B, Emery P, Hakala M, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Paolozzi L, Salvarani C, Sanmarti R, Sibilia J, Sieper J, Van Den Bosch F, van der Heijde D, van der Linden S, Wajdula J. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol.</i> 2009 Jun;36 (6):1256-64.	chorzy z ZZSK (Calin 2004)
5	Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2003 Nov;48 (11):3230-6. Davis JC Jr, Van der Heijde DM, Dougados M, Braun J, Cush JJ, Clegg DO, Inman RD, de Vries T, Tsuji WH. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. <i>J Rheumatol.</i> 2005 Sep;32 (9):1751-4. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examination of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. <i>Arthritis Rheum.</i> 2005 Apr;52 (4):1216-23. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, Inman RD, Kivitz A, Zhou L, Solinger A, Tsuji W. Sustained durability and	chorzy z ZZSK (Davis 2003)

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	<p>tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2005 Nov;64 (11):1557-62.</p> <p>Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, Fleischmann RM, Inman RD, Ni L, Lin SL, Tsuji WH. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2008 Mar;67(3):346-52.</p>	
6	<p>Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, Thabut G, Leblanc V, Logeart I. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 May;70 (5):799-804.</p> <p>Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, Logeart I. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2012 Sep;51(9):1687-96.</p> <p>Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, Logeart I. Nonsteroidal antiinflammatory drug intake according to the Assessment of SpondyloArthritis International Society Score in clinical trials evaluating tumor necrosis factor blockers: example of etanercept in advanced ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2012 Feb;64(2):290-4.</p>	chorzy z ZZSK (SPINE)
7	<p>Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. <i>N Engl J Med.</i> 2002 May 2;346 (18):1349-56.</p> <p>Wanders AJ, Gorman JD, Davis JC, Landewe RB, van der Heijde DM. Responsiveness and discriminative capacity of the assessments in ankylosing spondylitis disease-controlling antirheumatic therapy core set and other outcome measures in a trial of etanercept in ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004 Feb 15;51 (1):1-8.</p>	chorzy z ZZSK (Gorman 2002)
8	<p>Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Sieper J, Braun J. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2005 Sep;64(9):1305-10. Epub 2005 Mar 18.</p>	populacja chorych z ZZSK i uSpA (Rudwaleit 2005)
9	<p>van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinima I, Juanola X, Olivieri I, Raeman F, Settas L, Sieper J, Szechiniki J, Walker D, Boussuge MP, Wajdula JS, Paolozzi L, Fatenejad S; Etanercept Study 314 Investigators. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2006 Dec;65 (12):1572-7.</p> <p>Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. <i>Rheumatology</i></p>	chorzy z ZZSK (van der Heijde 2006)

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	{Oxford}. 2007 Jun;46 (6):999-1004.	
	adalimumab	
1	Hu Z, Xu M, Li Q, Lin Z, Liao Z, Cao S, Wei Q, Zhang YL, Li T, Jin O, Huang J, Pan Y, Wu Y, Deng X, Gu J. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. <i>Int J Rheum Dis</i> . 2012 Aug;15(4):358-65.	populacja z ZZSK (Hu 2012)
2	Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, Wu H, Wang G, Shi Q, Andhivarothai N, Anderson J, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2014 Mar;73(3):587-94.	populacja z ZZSK (Huang 2013)
3	Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einitein SG, Thomson GT, Beaulieu A, Choquette D, Maksymowych WP. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2007 Dec;56(12):4005-14. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszyniki WP, Thomson GT, Ballal S, Wong RL, Inman RD; M03-606 Study Group. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol</i> . 2008 Oct;35 (10):2030-7.	populacja z ZZSK (M03-606)
4	van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmani BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2006 Jul;54 (7):2136-46. Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, Luo MP. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2007 Aug 15;57 (6):1050-7. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, Davis JC Jr, Wong RL, Kupper H, Collantes E. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007 Dec 4. Epub D. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2008 Sep;67 (9):1218-21. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis	populacja z ZZSK (ATLAS)

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	<p>(ATLAS). J Rheumatol. 2008 Jul;35(7):1346-53.</p> <p>van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, Thompson C, Sieper J; ATLAS Study Group. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther. 2009;11(4):R124.</p> <p>Dougados M, Luo MP, Maksymowych WP, Chmiel JJ, Chen N, Wong RL, Davis JC Jr, van der Heijde D; ATLAS STUDY GROUP. Evaluation of the patient acceptable symptom state as an outcome measure in patients with ankylosing spondylitis: data from a randomized controlled trial. Arthritis Rheum. 2008 Apr 15;59(4):553-60.</p> <p>van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz A, Wong RL, Kupper H, Dijkmani BA, Mease PJ, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):922-9.</p> <p>Maksymowych WP, Gooch K, Dougados M, Wong RL, Chen N, Kupper H, van der Heijde D. Thresholds of patient-reported outcomes that define the patient acceptable symptom state in ankylosing spondylitis vary over time and by treatment and patient characteristics. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Jun;62(6):826-34.</p> <p>Maksymowych WP, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2010 Feb;37(2):385-92.</p> <p>Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 2010 Apr;49(4):812-9.</p> <p>Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2012 May;71(5):700-6.</p>	
	certolizumab pegol	
1	Maksymowych W, Landewe R, et al. Effect of Certolizumab Pegol over 48 Weeks in Patients with Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis and Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. Journal of Rheumatology 2014;41(7):1495-6.	abstrakt konferencyjny
Badania wtórne		
1	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Adalimumab (Humira®) 40 mg prefilled pen or 40	brak informacji o przeszukiwanych bazach

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	mg prefilled syringe. Reference number: 1381. May 2013.	i liczbie badaczy przeszukujących bazy
2	Baji P, Péntek M, Szántó S, Géher P, Gulácsi L, Balogh O, Brodsky V. Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. <i>Eur J Health Econ.</i> 2014 May;15 Suppl 1:S45-52.	przegląd dotyczący ZZSK (nie analizowano docelowej populacji)
3	Baraliakos X, van den Berg R, Braun J, van der Heijde D. Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing spondylitis. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2012 Aug;51(8):1378-87.	przegląd dotyczący ZZSK i nr-axSpA uwzględniający wyniki badań klinicznych innych niż RCT
4	Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2012 Aug;36(4):312-23.	przegląd dotyczący terapii inhibitorami TNF- α nie wyszczególniający docelowej populacji
5	Davis JC, van der Heijde D, Dougados M, Woolley JM. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. <i>Arthritis Rheum.</i> 2005 Aug 15;53(4):494-501.	opracowanie wtórne dotyczące ZZSK
6	Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 2 Report. Gartlehner G, Thieda P, Morgan L, Thaler K, Hansen RA, Jonas B. Portland (OR): Oregon Health & Science University 2007 Jan. Drug Class Reviews.	przegląd nie dotyczy nr-axSpA
7	Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report. Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, Van Noord MG, Thakurta S, Wines RCM, Hansen RA, McDonagh MS. Portland (OR): Oregon Health & Science University 2012 Mar. Drug Class Reviews.	przegląd nie dotyczy nr-axSpA
8	Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2010 Jul;49(7):1317-25.	przegląd dotyczący ZZSK (nie analizowano docelowej populacji)
9	Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combescure C, Basch A, Tebib J, Gossec L. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010 Oct;69(10):1756-61.	przegląd dotyczący ZZSK (nie analizowano docelowej populacji)
10	Hennigan S, Ackermann C, Kavanaugh A. Adalimumab in ankylosing spondylitis: an evidence-based review of its place in therapy. <i>Core Evid.</i> 2008 Jul 31;2(4):295-305.	opracowanie wtórne dotyczące ZZSK

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
11	Kerensky TA, Gottlieb AB, Yaniv S, Au SC. Etanercept: efficacy and safety for approved indications. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2012 Jan;11(1):121-39.	przegląd dotyczy chorych z ZZSK, RZS, MIZS, ŁZS i łuszczycą (nie analizowano docelowej populacji)
12	Li ZH, Zhang Y, Wang J, Shi ZJ. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials, and the comparison of the Caucasian and Chinese population. <i>Eur J Orthop Surg Traumatol.</i> 2013 Jul;23(5):497-506.	przegląd dotyczący ZZSK (nie analizowano docelowej populacji)
13	Liu YF, Dong H, Tu SH, Zheng CH, Liu PL, Hu YH. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. <i>Exp Ther Med.</i> 2014 Nov;8(5):1585-1592.	przegląd dotyczący ZZSK (nie analizowano docelowej populacji)
14	Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, Cherchiglia ML, Acurcio Fde A. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. <i>Rheumatol Int.</i> 2013 Sep;33(9):2199-213.	przegląd dotyczący ZZSK (nie analizowano docelowej populacji)
15	McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mujica Mota R, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2007 Aug;11(28):1-158, iii-iv.	przegląd dotyczący ZZSK (nie analizowano docelowej populacji)
16	Migliore A, Broccoli S, Bizzi E, Laganà B. Indirect comparison of the effects of anti-TNF biological agents in patients with ankylosing spondylitis by means of a mixed treatment comparison performed on efficacy data from published randomised, controlled trials. <i>J Med Econ.</i> 2012;15(3):473-80.	przegląd dotyczący ZZSK (nie analizowano docelowej populacji)
17	Montilla Salas J, Muñoz Gomáriz E, Collantes E. Meta-analysis of efficacy of anti-TNF alpha therapy in ankylosing spondylitis patients. <i>Reumatol Clin.</i> 2007 Sep;3(5):204-12.	przegląd dotyczący ZZSK (nie analizowano docelowej populacji)
18	Poddubnyy D1, Rudwaleit M. Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2011 Jul;10(4):655-73.	przegląd dotyczący RZS, ZZSK i ŁZS (nie analizowano docelowej populacji)
19	Revicki DA, Rentz AM, Luo MP, Wong RL. Psychometric characteristics of the short form 36 health survey and functional assessment of chronic illness Therapy-Fatigue subscale for patients with ankylosing spondylitis. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2011 May 22;9:36.	opracowanie wtórne dotyczące ZZSK
20	Shu T, Chen GH, Rong L, Feng F, Yang B, Chen R, Wang J. Indirect comparison of anti-TNF-α agents for active ankylosing spondylitis: mixed treatment comparison of randomized controlled trials. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2013 Sep-Oct;31(5):717-22. Epub 2013 Jul 31.	przegląd dotyczący ZZSK (nie analizowano docelowej populacji)

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
21	Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, Wishneski C, Foehl J, Vlahos B, Freundlich B. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010 Jan;69(1):226-9.	przegląd dotyczący ZZSK (nie analizowano docelowej populacji)
12	Song IH, Sieper J. Etanercept for the treatment of axial spondyloarthritis. <i>Clin. Invest.</i> (2013) 3(4), 343-357.	brak cech przeglądu systematycznego
23	van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, Koenig AS. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Jul;72(7):1221-4.	populacja chorych z ZZSK
24	Wang H, Zuo D, Sun M, Hua Y, Cai Z. Randomized, placebo controlled and double-blind trials of efficacy and safety of adalimumab for treating ankylosing spondylitis: a meta-analysis. <i>Int J Rheum Dis.</i> 2014 Feb;17(2):142-8.	przegląd dotyczący ZZSK (nie analizowano docelowej populacji)
25	Zochling J, Maxwell L, Beardmore J, Boonen A. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2005, Issue 3. Art. No.: CD005468.	dostępny jedynie protokół (brak wyników przeglądu)

11.5 Skale użyte w badaniach

Wskaźnik ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) zaprojektowany został do mierzenia aktywności ZZSK (lecz można używać go również w przypadku nr-axSpA). Uwzględnia on między innymi poziom stanu zapalnego wyrażony zazwyczaj stężeniem białka CRP we krwi (ASDAS-CRP; rzadziej stosowana jest wersja uwzględniająca OB - ASDAS-OB):⁶⁷

$$\text{ASDAS} = 0,12 \times \text{ból pleców} + 0,06 \times \text{czas trwania sztywności porannej} + 0,11 \times \text{ocena ogólna aktywności choroby przez pacjenta} + 0,07 \times \text{ból/obrzęk w obrębie stawów obwodowych} + 0,58 \times \text{Ln}(\text{CRP} + 1).^{67}$$

Wszystkie zmienne w powyższym wzorze poza stężeniem CRP wyrażone są w skali VAS 1-10 cm lub w 10-punktowej skali numerycznej).⁶⁷

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

Wskaźnik BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) jest narzędziem służącym do **oceny aktywności choroby** (ZZSK i nr-axSpA). Wskaźnik BASDAI zawiera się w skali od 0 do 10 pkt. lub od 0 do 10 cm. Oblicza się go na podstawie odpowiedzi udzielonych na 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia. Każde z pytań oceniane jest w oparciu o skalę NRS od 0 pkt. - brak do 10 pkt – bardzo wysokie natężenie.⁶⁸

Pytania dla BASDAI:⁶⁸

- Q 1 Jak oceniłbyś/oceniłabyś ogólny poziom zmęczenia/męczliwości, których doświadczasz?
- Q 2 Jak oceniłbyś/oceniłabyś ogólne nasilenie bólu w obrębie szyi, pleców i bioder?
- Q 3 Jak oceniłbyś/oceniłabyś ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy i biodra?
- Q 4 Jak oceniłbyś/oceniłabyś ogólny dyskomfort związany z wrażliwością na dotyk lub ucisk któregośkolwiek regionu ciała?
- Q 5 Jak oceniłbyś/oceniłabyś ogólny poziom sztywności porannej w chwili przebudzenia?
- Q 6 Jak długo trwa uczucie sztywności porannej od momentu przebudzenia (od 0 do 120 min).

$$\text{BASDAI} = \frac{Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + \frac{Q5 + Q6}{2}}{5}$$

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).⁶⁸

Zadania oceniane w BASFI:⁶⁸

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

Wskaźnik BASFI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 10 zadań (pytań).⁶⁸

Indeks **BASMI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) służy do **oceny ruchomości kręgosłupa**. Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej lub 10-centymetrowej, liniowej skali, gdzie 0 – nieograniczona ruchomość, a 10 – duże ograniczenie ruchomości. Na ocenę BASMI składają się następujące testy ruchomości kręgosłupa:⁶⁸

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

Wskaźnik BASMI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 5 testów.⁶⁸

11.6 Krytyczna ocena badań

Tabela 85. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

Dougados 2014					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	bd o liczbie ośrodków, 14 krajów Europy, Azji i Ameryki Płd.	chorzy z nr-axSpA, nieskutecznie leczeni NLPZ (N=215) horyzont czasowy: 12 tygodni (przedłużona faza: 92 tygodnie)*	<ul style="list-style-type: none"> ETN 50 mg/tyg. + NLPZ, N=106 PLA + NLPZ, N=109 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 wg EMA 2005; ASDAS ID (ang. <i>ASDAS inactive disease</i>) - odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą (jako zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS) – ASDAS <1,3; odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 (domeny zdefiniowane w rekomendacjach EMA z 2009 r.; BASDAI 50 - odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania osiągnęli 50-procentową poprawę według wskaźnika BASDAI; zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS (ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>) na podstawie stężenia białka CRP - ASDAS-CRP; BASDAI (0–10-cm VAS); ocena ogólnej aktywności choroby wg pacjenta (0–10 cm VAS); ocena całkowitego bólu pleców (0–10 cm VAS); ocena porannej sztywności (0–10 cm VAS); BASFI (0–10-cm VAS); BASMI (0–10-cm VAS); ocena MASES zapalenia przyczepów ścięgniętych (ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>); zmiana stężenia białka hsCRP; zmiana oceny wg SPARCC (wskaźnik SPARCC, ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>) zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI w 12 tygodniu; zmiana stanu zapalnego w MRI stawów krzyżowo-biodrowych wg SPARCC w 12 tygodniu; zdarzenia niepożądane. 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 3
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat i <50 lat; spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA40; czas trwania objawów > 3 miesiące i < 5 lat; aktywna postać choroby – wskaźnik BASDAI ≥ 4 w skali VAS od 0 do 10 cm; przewlekły ból pleców i niedostateczna odpowiedź na leczenie dwoma różnymi NLPZ przyjmowanymi osobno przez łączny okres dłuższy niż 4 tygodnie; kuracja NLPZ w stałej, optymalnej tolerowanej dawce przez ≥ 14 dni przed rozpoczęciem badania. 			<ul style="list-style-type: none"> aktywne zmiany zapalne 3-4 stopnia jednostronne lub ≥ 2 stopnia dwustronne widoczne w obrazie RTG na badaniu wstępnym, odpowiadające zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim dla ZZSK; wcześniejsza kuracja lekami biologicznymi (z wyjątkiem leczenia nieswoistego zapalenia jelit do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania); aktywny lub niedawno przebyty (do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania) nawrót zapalenia błony naczyniowej oka lub nieswoistego zapalenia jelit leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, sulfasalazyna albo hydroksychlorochina w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; leczenie prednizonem w dawce > 10 mg/dzień lub równoważnej (albo jeśli nastąpiła zmiana dawki) w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; dostawowe, dożylnie, domięśniowe lub podskórne leczenie kortykosteroidami w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania. 		
komentarz: brak					
* opublikowano wyniki z 12 tygodni trwania fazy otwartej (badanie w toku).					

ABILITY-1					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	37 ośrodków, Europa, Australia, Kanada, USA	chorzy z nr-axSpA wykazujący nietolerancję na NLPZ lub nieskutecznie leczeni co najmniej jednym z nich horyzont czasowy: 12 tygodni (przedłużona faza: 144 tygodnie)	<ul style="list-style-type: none"> ADA 40 mg/2 tyg., N=91 PLA, N=94 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 wg EMA2009; odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 wg EMA 2009; ASAS PR (częściowa remisja ASAS, ang. <i>ASAS partial remission</i>); ASAS5/6; BASDAI (0–10-cm VAS); BASDAI 50; ASDAS; ASDAS CII (ang. <i>ASDAS clinically important improvement</i>) – redukcja ASDAS o $\geq 1,1$; ASDAS MI (ang. <i>ASDAS major improvement</i>) – redukcja ASDAS o $\geq 2,0$; ASDAS ID (ang. <i>ASDAS inactive disease</i>) – ASDAS < 1,3; MASES; BASMI (0–10-cm VAS); jakość życia (ang. <i>36-Item Short Form V.2 Health Survey, SF 36</i>); HAQ-S (<i>Health Assessment Questionnaire modified for Spondyloarthropathies</i>); zmiany stanu zapalnego w obrazie MR kręgosłupa (<i>wskaźnik SPARCC, ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>); zdarzenia niepożądane. 	wg AOTM: 11A wg JADAD: 3
kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA; aktywna postać choroby – całkowity ból pleców ≥ 4 w skali VAS od 0 do 10 cm i wskaźnik BASDAI ≥ 4 w skali VAS od 0 do 10 cm; oporność na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi zdefiniowana jako niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja na co najmniej 1 NLPZ lub przeciwwskazania potwierdzona opinią badacza. 			kryteria wykluczenia* <ul style="list-style-type: none"> wcześniejse terapie lekami biologicznymi; łuszczycyca lub łuszczycowe zapalenie stawów aktualnie albo zapalenia stawów o innej etiologii w wywiadzie. 		
komentarz:					
*dozwolone było jednoczesne leczenie prednizonem (w dawce ≤ 10 mg/dzień), metotreksatem (≤ 25 mg/tydz), sulfasalazyną (≤ 3 g/dzień), hydroksychlorochiną (≤ 400 mg/dzień), azatiopryną (≤ 150 mg/dzień, ale nie w połączeniu z innym lekiem modyfikującym przebieg choroby), jeżeli spełnione były predefiniowane kryteria stabilności dawki przed randomizacją i dawki pozostały stałe w czasie pierwszych 24 tyg. (z wyjątkiem modyfikacji w wyniku wystąpienia zdarzenia niepożądanego).					

Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych
– analiza kliniczna

Haibel 2008*					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2 ośrodki, Niemcy	chorzy z nr-axSpA nieskutecznie leczeni NLPZ horyzont czasowy: 12 tygodni (przedłużona faza: 144 tygodnie)	<ul style="list-style-type: none"> ADA 40 mg/2 tyg, N=22 PLA, N=24 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 wg EMA 2005; BASDAI 50; ASAS20 wg EMA 2005;30 ASAS PR; średnia redukcja pomiaru aktywności choroby; średnia poprawa aktywności fizycznej; średnia poprawa HRQoL (ang. <i>health-related quality of life</i>); zdarzenia niepożądane. 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 3
kryteria włączenia**			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥18 lat; pacjenci ze SpA osiową bez zmian radiologicznych, diagnoza oparta była na obecności chronicznego bólu pleców przez okres dłuższy niż 3 miesiące i pojawieniu się objawów przed 50. rokiem życia; spełnić należało co najmniej 3 z następujących 6 objawów, w tym co najmniej 2 z 3 pierwszych: <ul style="list-style-type: none"> zapalny ból pleców; obecność antygenu HLA-B27; aktywny proces zapalny w obrębie kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych widoczny na MRI; stwierdzona dobra odpowiedź na leczenie NLPZ; występowanie (obecnie lub w przeszłości co najmniej jednego z następujących objawów: zapalenia błony naczyniowej przedniego odcinka oka, zapalenia stawów obwodowych i zapalenia przyczepów ścięgniętych; pozytywny wywiad rodzinny;** aktywna postać choroby - wskaźnik BASDAI ≥ 4 pomimo stosowania terapii z użyciem NLPZ; oporność na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi zdefiniowana jako niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja na co najmniej 1 NLPZ podawany w maksymalnej tolerowanej dawce potwierdzona opinią badacza. 			<ul style="list-style-type: none"> jednoczesne stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby lub prednizonu w dawce > 7,5 mg/dzień lub równoważnej lub w ciągu miesiąca od daty rozpoczęcia badania; stosowanie leków biologicznych w ciągu 12 tygodni przed datą rozpoczęcia badania; ciąża; występowanie w przeszłości niekontrolowanych chorób współistniejących, nietypowych wyników lub istotnych klinicznie zmian w badaniach klinicznych i laboratoryjnych. 		
komentarz:					
* pacjenci z dodatnim wynikiem testu na gruźlicę utajoną zostali zobowiązani do rozpoczęcia terapii izoniazidem co najmniej 4 tygodnie przed wstrzyknięciem pierwszej dawki badanego leku lub placebo;					
** kryteria włączenia różnią się w niewielkim stopniu od kryteriów ASAS z 2010 r. (badanie wykonane zostało w 2008 r.); **kryteria włączenia różnią się w niewielkim stopniu od kryteriów ASAS z 2010 r. (badanie wykonane zostało w 2008 r.);					

RAPID-axSpA					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*	83 ośrodki, Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska	chorzy spełniający kryteria ASAS dla spondyloartropatii osiowej, u których NLPZ były nieskuteczne lub źle tolerowane (w tym chorzy z nr-axSpA) horyzont czasowy: 24 tyg. (faza z grupą kontrolną placebo)*	<ul style="list-style-type: none"> CZP 200 mg Q2W, N=46 (111 z SpA) CZP 400 mg Q4W, N=51 (107 z SpA) PLA, N=50 (107 z SpA) 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20**; odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 w 24 tygodniu zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali BASFI, BASDAI i BASMI w 12. i 24. tygodniu, odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40, ASAS5/6 lub z częściową remisją ASAS, odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi BASDAI 50 (zwiększenie BASDAI o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości początkowej), pozostałe dodatkowe punkty końcowe: ASDAS MI, ASDAS ID (ASDAS <1,3), zdarzenia niepożądane. 	wg AOTM: 1A wg JADAD: 2
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 18 lat z przewlekłym bólem pleców ≥ 3 m-ce, spełniający kryteria ASAS dla SpA; aktywna postać choroby BASDAI ≥ 4, ból pleców ≥ 4 (na skali NRS od 0 do 10); CRP powyżej GGN i/lub zajęcie stawów krzyżowo-biodrowych widocznie na MRI wg definicji ASAS/OMERACT; chorzy leczeni nieskutecznie lub nietolerujący ≥ 1 NLPZ w czasie ≥ 30 dniowej terapii ciągłej (maksymalnymi dawkami tolerowanymi) lub ≥ 2 NLPZ w czasie ≥ 2 tyg. (dla każdego z leków). 			<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe lub nawracające zakażenia, ciężkie lub zagrażające życiu infekcje (w ciągu < 6 m-cy przed oceną początkową w badaniu, w tym półpasiec) lub czynna (albo wysokie ryzyko wystąpienia) gruźlica, zapalenie wątroby typu B/C lub HIV w wywiadzie; wcześniejsze leczenie CZP lub >2 innymi lekami biologicznymi (>1 inhibitor TNF***) lub chorzy z pierwotnym niepowodzeniem leczenia inhibitorem TNF; chorzy z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa. 		
komentarz:					
<p>Q2W – co 2 tygodnie (ang. every 2weeks); Q4W – co 4 tygodnie (ang. every 4 weeks); *do 48 tyg. faza przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby, następnie do 204 tyg. przedłużona faza otwarta; ** co najmniej 40-procentowa poprawa w domenach ASAS bez pogorszenia w żadnej z nich; *** zgodnie z protokołem $\leq 40\%$ chorych mogło być leczonych inhibitorem TNF > 3 miesiące przed oceną początkową w badaniu (> 28 dni leczenia etanerceptem), jeżeli przerwali leczenie z innych powodów niż pierwotne niepowodzenie.</p>					

11.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ⁶⁹

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2	tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 7)
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.2, 3.3, 3.4	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	tak
	metodyki badań?	3.1	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria 4a i 4b
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2.1, 4.2.4	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2.1	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	5, 6	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	4.1, 4.2	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów	4.2, 11.4	tak

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
w postaci diagramu,		
charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	patrz poniżej	tak
opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1 (Tabela 8)	tak
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3 (Tabela 11)	tak
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1 (Tabela 8)	wskazano, że badania były randomizowane
charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4 (Tabela 12 i Tabela 13)	tak
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1 (Tabela 8)	wskazano liczebność i dawkowanie w grupach interwencji i komparatora
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5 (Tabela 14)	wskazano pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe wyszczególnione w badaniach
informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6 (Tabela 15 i Tabela 16)	tak
wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1 (Tabela 8)	tak
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	tak
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	6	tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
	Ogólne adnotacje**		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:	Piśmiennictwo	tak
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?		

Spis tabel

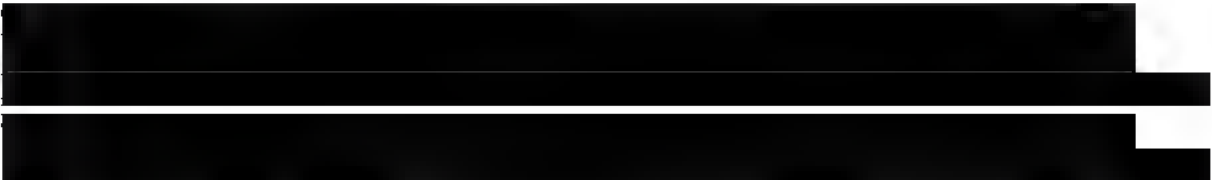
Tabela 1 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	20
Tabela 2 Estymowana liczba pacjentów z ZZSK w 6 krajach Europy wg publikacji Pentek 2014.....	23
Tabela 3 Ceny etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol zgodnie z Obwieszczeniem MZ na listopad-grudzień 2014.....	26
Tabela 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>); dane na dzień 09.10.2014 r.	30
Tabela 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 09.10.2014 r.....	33
Tabela 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 09.10.2014 r.....	35
Tabela 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 13.10.2014 r.....	36
Tabela 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.....	48
Tabela 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.....	50
Tabela 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	51
Tabela 11. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych – badania pierwotne.....	53
Tabela 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych.....	58
Tabela 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – cd.....	59
Tabela 14. Zestawienie punktów końcowych.....	60
Tabela 15. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).....	64
Tabela 16. Chorzy, którzy nie ukończyli badań.....	65
Tabela 17. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA – zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji.....	72
Tabela 18. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA – zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji cd.....	72
Tabela 19. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA – zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji cd.....	73
Tabela 20. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA – zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji cd.....	73
	
Tabela 23. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 po 12 tyg.....	78

Tabela 24. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 po 12 tyg.....	79
Tabela 25. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z ASDAS ID po 12 tyg.....	80
Tabela 26. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 po 12 tyg.	81
Tabela 27. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS.	81
Tabela 28. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI.	82
Tabela 29. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI.	82
Tabela 30. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI.....	83
Tabela 31. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana stężenia CRP.....	83
Tabela 32. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta.....	84
Tabela 33. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców.....	84
Tabela 34. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana poziomu sztywności porannej.....	85
Tabela 35. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana liczby obrzękniętych stawów.....	85
Tabela 36. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana liczby bolesnych stawów.....	86
Tabela 37. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych wg MASES.	86
Tabela 38. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI.....	87
Tabela 39. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI.	88
Tabela 40. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA - zestawienie wyników po 12 i 24 tyg. obserwacji.....	89
Tabela 41. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA - zestawienie wyników po 12 i 24 tyg. obserwacji.....	89
Tabela 42. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA - zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji cd.....	90
Tabela 43. Analiza skuteczności w badaniu Dougados 2014: ETN vs PLA - zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji cd.....	90
Tabela 44. Analiza skuteczności ETN vs ADA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 po 12 tyg.....	93
Tabela 45. Analiza skuteczności ETN vs ADA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 po 12 tyg.....	93
Tabela 46. Analiza skuteczności ETN vs ADA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 po 12 tyg.....	94
Tabela 47. Analiza skuteczności ETN vs ADA: odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 po 12 tyg.....	94
Tabela 48. Metaanaliza skuteczności ADA vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 po 12 tyg.	95
Tabela 49. Analiza skuteczności ETN vs ADA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 po 12 tyg.....	95

Tabela 50. Analiza skuteczności ETN vs ADA - odsetek chorych z ASDAS ID po 12 tyg.....	95
Tabela 51. Metaanaliza skuteczności ADA vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią BADAI 50 po 12 tyg.....	96
Tabela 52. Analiza skuteczności ETN vs ADA - odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 po 12 tyg.....	96
Tabela 53. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 po 12 tyg.....	98
Tabela 54. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 po 12 tyg.....	98
Tabela 55. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg - odsetek chorych z ASDAS ID po 12 tyg.....	100
Tabela 56. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg - odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 po 12 tyg.....	100
Tabela 57. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg - zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS.....	100
Tabela 58. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg - zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI.....	101
Tabela 59. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg - zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI.....	101
Tabela 60. Analiza skuteczności ETN vs CZP 200 mg - zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI.....	102
Tabela 61. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 po 12 tyg.....	104
Tabela 62. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 po 12 tyg.....	104
Tabela 63. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg - odsetek chorych z ASDAS ID po 12 tyg.....	105
Tabela 64. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg - odsetek chorych z BASDAI 50 po 12 tyg.....	105
Tabela 65. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg - zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS.....	105
Tabela 66. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg - zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI.....	106
Tabela 67. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg - zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI.....	106
Tabela 68. Analiza skuteczności ETN vs CZP 400 mg - zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI.....	106
Tabela 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Dougados 2014: terapia ETN vs PLA - zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji.....	111
Tabela 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Dougados 2014: terapia ETN vs PLA - zestawienie wyników po 12 tyg. obserwacji - zdarzenia niepożądane związane ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych.....	111
Tabela 71. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zdarzenia niepożądane.....	112
Tabela 72. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - ciężkie zdarzenia niepożądane.....	112
Tabela 73. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.....	113
Tabela 74. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zakażenia i ciężkie zakażenia.....	114

Tabela 75. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - pozostałe zdarzenia niepożądane.....	115
Tabela 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Dougados 2014: terapia ETN vs PLA- zestawienie wyników po 12 tyg. i 24 tyg. obserwacji.....	119
Tabela 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Dougados 2014: terapia ETN vs PLA- zestawienie wyników po 12 tyg. i 24 tyg. obserwacji – pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia 3 związane ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych.....	119
Tabela 78 Metaanaliza bezpieczeństwa ADA vs PLA - zdarzenia niepożądane (w okresie 12 tyg.).....	120
Tabela 79. Analiza bezpieczeństwa ETN vs ADA - zdarzenia niepożądane (w okresie 12 tyg.).....	121
Tabela 80 Metaanaliza bezpieczeństwa ADA vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane (w okresie 12 tyg.).....	121
Tabela 81. Analiza bezpieczeństwa ETN vs ADA - ciężkie zdarzenia niepożądane (w okresie 12 tyg.).....	121
Tabela 82 Metaanaliza bezpieczeństwa ADA vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane (w okresie 12 tyg.).....	122
Tabela 83. Analiza bezpieczeństwa ETN vs ADA - ciężkie zdarzenia niepożądane (w okresie 12 tyg.).....	122
Tabela 84. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	144
Tabela 85. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	155

Spis rycin

Rysunek 1. Proporcje ZZSK i nieradiologicznej postaci spondyloartropatii osiowej w zależności od długości trwania objawów bólowych.....	24
Rysunek 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol u chorych z nr-axSpA (diagram QUOROM ³³ /PRISMA ³⁴).....	45
Rysunek 3. Chorzy, którzy nie ukończyli badań (RR).....	66
Rysunek 4. Chorzy, którzy nie ukończyli badań (RD).....	67
Rysunek 5. Przewidywana częstość odpowiedzi ASAS40 w zależności od wyjściowego stężenia białka C-reaktywnego.....	74
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Rysunek 8. Przewidywana częstość odpowiedzi ASAS40 w zależności od wyjściowego wyniku oceny badania MRI wg SPARCC.....	76
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Rysunek 11. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 (RR).....	78
Rysunek 12. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 (RD).....	79
Rysunek 13. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 (RR).....	79
Rysunek 14. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 (RD).....	80
Rysunek 15. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z ASDAS ID (RR).....	80
Rysunek 16. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z ASDAS ID (RD).....	80
Rysunek 17. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 (RR).....	81
Rysunek 18. Analiza skuteczności ETN vs PLA - odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 (RD).....	81
Rysunek 19. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana wskaźnika ASDAS.....	82
Rysunek 20. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana wskaźnika BASDAI.....	82
Rysunek 21. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI.....	83
Rysunek 22. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI.....	83
Rysunek 23. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana stężenia CRP.....	84
Rysunek 24. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta.....	84
Rysunek 25. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców.....	85

Rysunek 26. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana poziomu sztywności porannej.	85
Rysunek 27. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana liczby obrzękniętych stawów.	86
Rysunek 28. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana liczby bolesnych stawów.	86
Rysunek 29. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych wg MASES.	87
Rysunek 30. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI.	87
Rysunek 31. Analiza skuteczności ETN vs PLA - zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI.	88
Rysunek 32. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zdarzenia niepożądane (RR).	112
Rysunek 33. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zdarzenia niepożądane (RD).	112
Rysunek 34. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - ciężkie zdarzenia niepożądane (RR).	112
Rysunek 35. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).	113
Rysunek 36. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania (RR).	113
Rysunek 37. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania (RD).	113
Rysunek 38. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zakażenia i ciężkie zakażenia (RR).	114
Rysunek 39. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - zakażenia i ciężkie zakażenia (RD).	114
Rysunek 40. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - pozostałe zdarzenia niepożądane (RR).	116
Rysunek 41. Analiza bezpieczeństwa ETN vs PLA - pozostałe zdarzenia niepożądane (RD).	117

Piśmiennictwo

- ¹ ██████████ Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2014.
- ² Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- ³ Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *The American Journal of the Medical Science* 2013;345(6):431-6.
- ⁴ Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S, Rogers F, Somerville M, Sturrock R, Wordsworth P; BSR Standards, Guidelines and Audit Working group. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jul;44 (7):939-47.
- ⁵ Carter ET, McKenna CH, Brian DD, Kurland LT. Epidemiology of Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1973. *Arthritis Rheum.* 1979 Apr;22(4):365-70.
- ⁶ Kaipiainen-Seppänen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol.* 1997 Mar;24(3):496-9.
- ⁷ Erdesz S et al. Geographical distribution of Ankylosing Spondylitis in Russia. EULAR conference abstract 2002.
- ⁸ Hanova P et al. Incidence and prevalence of rheumatic diseases in a population based study in Czech Republic. EULAR conference abstract 2004.
- ⁹ Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blond donors. *Arthritis Rheum.* 1998 Jan;41 (1):58-67.
- ¹⁰ McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mujica Mota R, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007 Aug;11(28):1-158, iii-iv.
- ¹¹ Péntek M, Poór G, Wiland P, Olejárová M, Brzosko M, Codreanu C, Brodzky N, Gulácsi L. Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ.* 2014 May;15 Suppl 1:S35-43.
- ¹² Protokół Nr 67 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, dnia 13 sierpnia 2014 roku, <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477> [stan na 19.11.2014 r.].
- ¹³ Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1299-306.

- ¹⁴ Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1998-2001.
- ¹⁵ Arthritis Advisory Committee Briefing Document. HUMIRA® (adalimumab) for Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM361564.pdf> [stan na 25.09.2014 r.].
- ¹⁶ EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Enbrel. Summary of opinion1 (post authorisation). Jun 2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000262/WC500169300.pdf [stan na 17.10.2014 r.].
- ¹⁷ EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf [stan na 26.09.2014 r.].
- ¹⁸ EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf [stan na 17.10.2014 r.].
- ¹⁹ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych.
<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2014/812-zlc-276-2014/3695-276-2014-zlc> [stan na 8.12.2014 r.].
- ²⁰ Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014r. http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0008/23795/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf
- ²¹ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011). Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format.
<http://www.cochrane.org/handbook/box-64b-cochrane-highly-sensitive-search-strategy-identifying-randomized-trials-medline-sen> [stan na 02.05.2013 r.].
- ²² U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health
http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [stan na 02.05.2013 r.].
- ²³ Clinical Evidence (BMJ).
<http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [stan na 02.05.2013 r.].
- ²⁴ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- ²⁵ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

- ²⁶ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.
- ²⁷ Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr 9.
- ²⁸ Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, Braun J, Sieper J. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):1981-91.
- ²⁹ Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):815-22.
- ³⁰ Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):39-47.
- ³¹ Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, Miceli-Richard C, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Rahman MU, Logeart I, Wajdula J, Koenig AS, Vlahos B, Alvarez D, Bukowski JF. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Aug;66(8):2091-102.
- ³² Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:946-54.
- ³³ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- ³⁴ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009;6(7):e1000097.
- ³⁵ van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Brown MA, Lambert RG, Rathmann SS, Pangan AL. Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar;66(3):667-73.
- ³⁶ Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and

outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2014 Aug 6;16(4):R164.

³⁷ Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):777-83.

³⁸ Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770–6.

³⁹ European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of ankylosing spondylitis. London; June 23, 2005. URL.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003425.pdf. [stan na 27.10.2014 r.].

⁴⁰ European Medicines Agency, Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of ankylosing spondylitis. London; April 23, 2009.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003424.pdf [stan na 27.10.2014 r.].

⁴¹ ASAS. <http://www.asas-group.org/clinical-instruments.php?id=01> [stan na: 7.11.2014 r.].

⁴² EMA. <http://www.ema.europa.eu/> [stan na 7.11.2014 r.].

⁴³ EMA. EMEA PUBLIC STATEMENT.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/08/WC500095440.pdf [stan na 8.12.2014 r.].

⁴⁴ EMA. Enbrel, Procedural steps taken and scientific information after the authorization. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf [stan na 8.12.2014 r.].

⁴⁵ EMA, EMEA PUBLIC STATEMENT. Increased risk of serious infection and neutropenia in patients treated concurrently with Kineret (anakinra) and Enbrel (etanercept). Feb 2003. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018427.pdf [stan na 7.11.2014 r.]

⁴⁶ FDA. Enbrel (Etanercept) Injection. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm334668.htm> [stan na 8.12.2014 r.].

⁴⁷ FDA Patient Safety News: Show #81. November 2008.

<http://www.fda.gov/downloads/safety/fdapatientsafetynews/ucm417879.pdf> [stan na 8.12.2014 r.].

⁴⁸ FDA Patient Safety News: Show #78, August 2008.

<http://www.fda.gov/downloads/safety/fdapatientsafetynews/ucm417876.pdf> [stan na 8.12.2014 r.].

⁴⁹ FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Safety Review update on reports of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine. 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm251809.htm> [stan na 8.12.2014 r.].

⁵⁰ FDA Drug Safety Communication: Safety Review update on reports of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine. 2011.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm> [stan na 8.12.2014 r.].

⁵¹ FDA Note To Correspondents. 2009.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm175803.htm> [stan na 8.12.2014 r.].

⁵² FDA Drug Safety Communication: UPDATE on Tumor Necrosis Factor (TNF) blockers and risk for pediatric malignancy. 2011.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278267.htm> [stan na 8.12.2014 r.].

⁵³ FDA. Information for Healthcare Professionals: Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi). 2009. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174474.htm> [stan na 8.12.2014 r.].

⁵⁴ FDA. Follow-up to the June 4, 2008 Early Communication about the Ongoing Safety Review of Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi). 2008.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174449.htm> [stan na 8.12.2014 r.].

⁵⁵ FDA. Early Communication About an Ongoing Safety Review of Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, and Cimzia). 2008.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm070725.htm> [stan na 8.12.2014 r.].

⁵⁶ FDA. Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi) August 2009.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm175843.htm> [stan na 8.12.2014 r.].

- ⁵⁷ FDA. Enbrel (etanercept) Dear Healthcare Professional Letter Oct 2000. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm176071.htm> [stan na 8.12.2014 r.].
- ⁵⁸ FDA. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) antagonists. Drug Safety Newsletter. 2008; 1 (2):58-67. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/drugsafetynewsletter/ucm109169.pdf> [stan na 8.12.2014 r.].
- ⁵⁹ FDA Drug Safety Communication: Drug labels for the Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α) blockers now include warnings about infection with Legionella and Listeria bacteria. 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm> [stan na 8.12.2014 r.].
- ⁶⁰ FDA. Information for Healthcare Professionals: Cimzia (certolizumab pegol), Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab), and Remicade (infliximab). 2008. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm> [stan na 8.12.2014 r.].
- ⁶¹ FDA. Tumor necrosis factor-alpha blockers (TNF blockers), Cimzia (certolizumab pegol), Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab), and Remicade (infliximab). Sept 2008. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm163195.htm> [stan na 8.12.2014 r.].
- ⁶² FDA. Enbrel (etanercept). 2008. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm085307.htm> [stan na 8.12.2014 r.].
- ⁶³ URPL. <http://www.urpl.gov.pl/> [stan na 7.11.2014 r.].
- ⁶⁴ EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Enbrel. Summary of opinion 1 (post authorisation). Jun 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000262/WC500169300.pdf [stan na 17.10.2014 r.].
- ⁶⁵ Sieper J, Drescher E, Rosa J, Pedersen R, Bonin R, Vlahos B, Bukowski J, Kotak S. Quality of life with etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 24 and 48-week data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(Suppl2)
- ⁶⁶ Zochling J, Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S47-58.
- ⁶⁷ ASAS, Assessment of SpondyloArthritis. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. <http://www.asas-group.org/clinical-instruments.php?id=01> [dostęp: 28.10.2014 r.]

⁶⁸ 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 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.

⁶⁹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> [stan na 5.11.2014 r.].