



IGNORANTIA NOCET

# Rinvoq<sup>®</sup> (upadacytynib) stosowany w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Analiza kliniczna  
Wersja 1.2

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

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

Warszawa, 28.07.2023 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszeko**

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

**Michał Jachimowicz**

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

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

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

W dniu 28.07.2023 r. Analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.24.2023.2.KDe. Pierwotnie analiza została zakończona 30.01.2023 r. W ramach uzupełnienia zestawiono wyniki bezpieczeństwa UPA i komparatorów. Uwzględniono również dane długookresowe dla skuteczności UPA oraz zaimplementowano dodatkowe wyniki dotyczące jakości życia.

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>• Kontrola obliczeń.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Opracowywanie wyników i wniosków.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>• Kontrola obliczeń;</li> </ul>

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

**Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>9</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>14</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>19</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>20</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>23</b>
3.1. Źródła danych .....	23
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	24
3.3. Ocena jakości badań.....	24
3.4. Strategia wyszukiwania .....	24
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	26
3.6. Badania włączone .....	28
3.6.1. Opracowania wtórne .....	32
3.6.2. Badania pierwotne .....	32
3.6.3. Dodatkowe publikacje .....	44
<b>4. Przegląd systematyczny – porównanie pośrednie (NMA) .....</b>	<b>45</b>
4.1. Źródła danych .....	45
4.2. Selekcja odnalezionych badań.....	46
4.3. Ocena jakości badań.....	46
4.4. Strategia wyszukiwania .....	46

---

---

4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	47
4.6. Badania włączone .....	49
4.6.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności badań pierwotnych włączonych do NMA .....	51
4.6.2. Punkty końcowe .....	70
4.6.3. Ocena jakości informacji .....	75
<b>5. Analiza statystyczna i interpretacja wyników.....</b>	<b>78</b>
5.1. Porównanie bezpośrednie .....	78
5.2. Porównania pośrednie.....	81
5.2.1. Metaanaliza sieciowa .....	81
5.2.2. Porównanie pośrednie metodą Buchera.....	82
<b>6. Ekstrakcja danych.....</b>	<b>84</b>
<b>7. Ocena skuteczności UPA względem CER, ETA, IKS oraz SEK na podstawie NMA</b>	<b>86</b>
7.1. Odpowiedź BASDAI50 .....	87
7.2. Odpowiedź ASAS40.....	87
7.3. Odpowiedź ASAS20.....	88
7.4. Częściowa remisja ASAS (ASASPR) .....	89
7.5. Zmiana wyniku BASDAI .....	89
7.6. Zmiana wyniku BASFI .....	90
7.7. Nasilenie bólu pleców w ocenie chorego.....	91

---

---

<b>8. Ocena skuteczności UPA względem CER, ETA, IKS oraz SEK na podstawie porównania pośredniego metodą Buchera .....</b>	<b>92</b>
8.1. Porównanie pośrednie UPA vs inhibitory IL-17.....	93
8.1.1. Porównanie pośrednie UPA vs SEK.....	93
8.1.2. Porównanie pośrednie UPA vs IKS .....	95
8.2. Porównanie pośrednie UPA vs inhibitory TNF-alfa .....	97
8.2.1. Porównanie pośrednie UPA vs CER .....	97
8.2.2. Porównanie pośrednie UPA vs ETA.....	100
<b>9. Ocena skuteczności UPA względem PLC na podstawie badania <i>SELECT-AXIS 2</i></b>	<b>101</b>
9.1. ASAS .....	102
9.1.1. Odpowiedź ASAS 40.....	102
9.1.2. Odpowiedź ASAS 20 i częściowa remisja (ASASPR).....	104
9.1.3. Zmiana wartości komponentów ASAS.....	106
9.2. ASDAS.....	107
9.2.1. Odpowiedź ASDAS .....	107
9.2.2. Zmiana wyniku w skali ASDAS.....	110
9.3. BASDAI.....	110
9.3.1. Odpowiedź BASDAI50 .....	110
9.4. Zmiana wyniku BASFI .....	111
9.5. Zmiana wyniku BASMI .....	112

---

---

9.6. Zmiana wyniku SPARCC dla oceny stawów krzyżowo-biodrowych .....	113
9.7. Ocena jakości życia .....	114
9.7.1. ASQoL .....	114
9.7.2. Dodatkowa ocena jakości życia i produktywności.....	114
9.8. Ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych wg skali MASES.....	119
<b>10. Ocena bezpieczeństwa UPA względem PLC na podstawie badania <i>SELECT-AXIS</i></b>	
<b>2     120</b>	
10.1. Zgony.....	120
10.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	121
10.3. Zdarzenia niepożądane.....	121
<b>11. Długookresowa ocena bezpieczeństwa UPA .....</b>	<b>126</b>
11.1. Zgony.....	126
11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	126
11.3. Zdarzenia niepożądane.....	127
<b>12. Zestawienie wyników bezpieczeństwa UPA i komparatorów .....</b>	<b>130</b>
<b>13. Porównanie pośrednie UPA vs inhibitory IL-17.....</b>	<b>132</b>
13.1. Porównanie pośrednie UPA vs SEK.....	132
13.2. Porównanie pośrednie UPA vs IKS .....	133
<b>14. Zestawienie profili bezpieczeństwa UPA i komparatorów na podstawie ChPL</b>	<b>135</b>
<b>15. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa UPA w leczeniu spondyloartropatii</b>	
<b>obwodowej.....</b>	<b>149</b>

---

---

15.1. Ocena skuteczności .....	155
15.2. Ocena bezpieczeństwa .....	162
15.3. Wnioski .....	162
<b>16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....</b>	<b>163</b>
<b>17. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>165</b>
17.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	165
17.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności .....	165
17.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	171
17.2. Opis wybranych działań niepożądanych.....	172
17.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	175
17.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	175
<b>18. Ograniczenia.....</b>	<b>177</b>
<b>19. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>180</b>
19.1. Porównanie UPA względem leków biologicznych.....	180
19.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa UPA w leczeniu spondyloartropatii obwodowej.....	182
19.3. Porównanie UPA względem PLC.....	183
19.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa UPA .....	186
19.5. Ocena stosunku korzyści do zagrożeń .....	187
19.6. Wnioski .....	187

---

---

<b>20. Dyskusja .....</b>	<b>189</b>
<b>21. Załączniki .....</b>	<b>196</b>
21.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	196
21.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	196
21.3. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	198
21.4. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	200
21.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	202
21.5.1. Badanie SELECT-AXIS 2.....	202
21.6. Diagram PRISMA dla NMA 2022 .....	206
21.7. Dane wejściowe do NMA .....	207
21.8. Wyniki metaanaliz .....	208
21.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	209
21.10. Wyniki w podgrupach – badanie <i>SELECT-AXIS 2</i> .....	216
21.11. Skale oceny jakości badań .....	217
21.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	221
21.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań .....	222
<b>22. Spis tabel .....</b>	<b>224</b>
<b>23. Spis rysunków .....</b>	<b>228</b>
<b>24. Bibliografia.....</b>	<b>229</b>

---



## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology Index</i> – wskaźnik Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – transaminaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilii
ALC	ang. <i>absolute lymphocyte count</i> – bezwzględna liczba limfocytów
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASAS	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii
ASAS HI	ang. <i>Assessment of Spondyloarthritis International Society Health Index</i> – wskaźnik oceny stanu zdrowia według ASAS
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – skala służąca do pomiaru aktywności choroby
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
axSpA	ang. <i>axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
BASFI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> – skala służąca do oceny funkcjonowania
BASMI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i> – skala służąca do oceny ruchomości stawów
BIW	ang. <i>twice a week</i> – dwa razy w tygodniu
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BSR	ang. <i>British Society for Rheumatology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

Skrót	Rozwinięcie
CASPAR	ang. <i>Classification Criteria for psoriatic arthritis</i> – kryteria klasyfikacyjne łuszczycowego zapalenia stawów
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	certolizumab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CPK	ang. <i>creatinine phosphokinase</i> – fosfokinaza kreatynowa
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – centrum recenzji i rozpowszechniania
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> – wskaźnik oceny aktywności choroby
DVT	ang. <i>deep venous thrombosis</i> – zakrzepica żył głębokich
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	górną granicą normy
GKS	glikokortykosteroidy
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> – kwestionariusz służący do oceny upośledzenia stanu zdrowia
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HLA-B27	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarnego B27
hs-CRP	ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IWRS	ang. <i>interactive web-response system</i> – interaktywny system odpowiedzi głosowej

Skrót	Rozwinięcie
JAK	ang. <i>Janus activated kinases</i> – Inhibitory kinaz janusowych
ksLMPCh	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LDI-B	ang. <i>Leeds Dactylitis Index-Basic</i> – wskaźnik do oszacowania rozmiaru i tkiwości zapalenia palców
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości
LEI	ang. <i>Leeds Enthesitis Index</i> – wskaźnik do oszacowania zapalenia przyczepów ścięgniętych
LSM	ang. <i>least square mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least square mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów
ŁZS	łuszczykowe zapalenie stawów
MASES	ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych
MCS	ang. <i>mental component summary</i> – komponent psychiczny
MDA	ang. <i>Minimal Disease Activity</i> – najmniejsza aktywność choroby
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – najmniejsza zmiana istotna klinicznie
MMRM	ang. <i>mixed-effects model of repeated measures</i> – model efektów mieszanych powtarzanych pomiarów
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MTX	metotreksat
mSASSS	ang. <i>modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score</i> – zmodyfikowana skala oceny kręgosłupa w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
mTSS	ang. <i>modified total Sharp score</i> – zmodyfikowana całkowita skala Sharp
MTX	ang. <i>methotrexate</i> - metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NAPSI	ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> – wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Skrót	Rozwinięcie
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – nieokreślony
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – podstawienie danych dla chorych nie wykazujących odpowiedzi na leczenie
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OB	odczyn Biernackiego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCS	ang. <i>physical component summary</i> – komponent fizyczny
PE	ang. <i>pulmonary embolism</i> – zatorowość płucna
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGA	ang. <i>Physician Global Assessment of psoriasis</i> – skala oceny łuszczycy
PGA	ang. <i>Patient Global Assessment</i> – ogólna ocena według chorego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
Q2W	ang. <i>every 2 weeks</i> – co 2 tygodnie
Q4W	ang. <i>every 4 weeks</i> – co 4 tygodnie
QW	ang. <i>every week</i> – co tydzień
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podanie podskórne
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SEK	sekukinumab
SF-36	ang. <i>Short Form 36 Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
SIJ	ang. <i>sacroiliac joint</i> – staw krzyżowo-biodrowy
SpA	ang. <i>spondylarthropathy</i> – spondyloartropatia
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TOF	tofacytytib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)
WPAI-SpA	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment - Ankylosing Spondylitis</i> – narzędzie stosowane przez chorych, zaprojektowane do oceny wpływu SpA na produktywność w pracy i zaburzenia aktywności
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Rinvoq® (UPA, upadacytynib) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

### POPULACJA

Upadacytynib (UPA) zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego Rinvoq®*, jest wskazany w leczeniu dorosłych z czynną nieradiograficzną postacią spondyloartropatii osiowej z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o którym świadczy podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) wynik rezonansu magnetycznego (MRI), u których odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) była niewystarczająca.

Lek *Rinvoq®*, ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego B.82*. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Rinvoq®, jest doprecyzowana zapisami wnioskowanego *Programu lekowego*, zatem kryteria włączenia obejmują obie postaci choroby – osiową i obwodową. *W raporcie PTR 20221 wskazano, iż „Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców”.*

Spondyloartropatia osiowa jest przewlekłą i postępującą chorobą, która obejmuje zarówno SpA z objawami radiograficznego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych (zwaną również zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa), jak i nieradiograficzną osiową spondyloartropatię u chorych bez wystarczających dowodów radiograficznego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych. Postępujący, przewlekły stan zapalny obejmujący powierzchnie stawów, więzadeł i ścięgien kręgosłupa oraz stawów krzyżowo-biodrowych, prowadzi do skostnień i ograniczeń ruchomości, czego następstwem jest możliwość rozwoju niepełnosprawności oraz negatywny wpływ na funkcjonowanie chorego w aspekcie społecznym, emocjonalnym, a w szczególności zawodowym.

### INTERWENCJA

Przedmiotem analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy *Rinvoq®*. Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Hamowanie JAK1 przez UPA moduluje przekazywanie sygnału przez zależne od JAK cytokiny powodujące stan zapalny.

Upadacytynib (UPA) stosowany zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Rinvoq®*.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.



Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.

#### Sposób podawania

Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.

Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych ze spondyloartropatią osiową, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.

#### Sposób podawania:

Produkt leczniczy Rinvoq® należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.

### KOMPARATOR

W leczeniu rozpatrywanej populacji docelowej jako komparatory dla UPA należy rozważyć leki finansowane obecnie w ramach *Programu lekowego B.82* tj. **certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab i sekukinumab**.

### BADANIA

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono:

- randomizowane, podwójnie zaślepione badanie *SELECT-AXIS 2*, na podstawie którego przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa upadacytynibu w czasie 14 tygodni;
- 2 opracowania wtórne: *Makris 2022*, w którym oceniano ryzyko chorób sercowo-naczyniowych podczas ≤52-tygodniowego okresu obserwacji oraz *Ortolan 2022* oceniające skuteczność farmakologicznych i nefarmakologicznych terapii w leczeniu nr-SpA;
- dane do opisu dodatkowej oceny bezpieczeństwa zawarte w dokumentach odnalezionych na stronie EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC;

Dodatkowo od *Wnioskodawcy* otrzymano również metaanalizę sieciową, która zawiera porównania ze wszystkimi lekami znajdującymi się obecnie w *Programie lekowym B.82* dla okresu obserwacji wynoszącego 12-16 tygodni.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących UPA z żadnym z komparatorów, dlatego zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego (NMA, metaanaliza sieciowa oraz dodatkowo wykonano porównania pośrednie metodą Buchera).

Do analizy włączono łącznie 6 randomizowanych badań klinicznych:

- dla upadacytynibu: badanie *SELECT-AXIS 2* [Deodhar 2022, EMA 2022];
- dla certolizumabu pegol: badanie *RAPID-axSpA* [Landewe 2014] oraz badanie *C-axSpAnd* [Deodhar 2019, Maksymowych 2021];
- dla etanerceptu: badanie *EMBARK* [Dougados 2014];
- dla iksekizumabu: badanie *COAST-X* [Deodhar 2020];
- dla sekukinumabu: badanie *PREVENT* [Deodhar 2021].

Na dzień złożenia wniosku dla UPA nie były dostępne dane dla okresu obserwacji dłuższego niż 14 tygodni, które umożliwiłyby wykonanie porównań z komparatorami w dłuższym okresie obserwacji. Abstrakt konferencyjny (*ab. konf. Van den Bosch 2023*) opublikowany po dniu złożenia wniosku zawiera wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA vs PLC z badania *SELECT-AXIS 2* w czasie 52 tygodni.

Na prośbę Analityków Agencji uzupełniono również dane dotyczące jakości życia i produktywności zawarte w publikacji *Kiltz 2023* do badania *SELECT-AXIS 2*, również opublikowanej po dniu złożenia wniosku refundacyjnego.

### PUNKTY KOŃCOWE

W ramach *Analizy klinicznej* dla leku Rinvoq® (upadacytynib), raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

#### Porównanie bezpośrednie:

- odpowiedź na leczenie wg ASAS;
- aktywność choroby wg ASDAS;

- aktywność choroby wg BASDAI;
- wynik wg BASFI i BASMI;
- wynik wg MRI SPARCC;
- wynik wg MASES;
- ocena jakości życia;
- profil bezpieczeństwa.

**NMA:**

- odpowiedź BASDAI50;
- odpowiedź ASAS40;
- odpowiedź ASAS20;
- częściowa remisja ASAS (ASASPR);
- średnia zmiana wyniku BASDAI;
- średnia zmiana wyniku BASFI;
- zmiana nasilenia bólu pleców w ocenie chorego.

**Porównanie pośrednie metodą Buchera:**

- odpowiedź BASDAI50
- odpowiedź ASAS40;

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

## METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji<sup>1</sup>).
- Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.
- Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne<sup>2</sup>.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

## WYNIKI SKUTECZNOŚCI

**Ocena skuteczności UPA vs PLC**

Pierwszorzędowy punkt końcowy tj. odpowiedź ASAS40 odnotowano po 14 tygodniach leczenia istotnie statystycznie częściej w grupie UPA (44,9%) niż w grupie PLC (22,5%). Niska wartość parametru NNT wynosząca 5 świadczy o dużej sile badanej interwencji. Analiza zmiany aktywności choroby względem wartości początkowych wg ASDAS i BASDAI po 14 tygodniach terapii wykazała również znamienne statystycznie większe zmniejszenie aktywności choroby u chorych leczonych UPA w porównaniu z PLC. Wykazano także istotnie korzystny wpływ UPA na redukcję nasilenia bólu kręgosłupa.

Analiza wyników dla porównania UPA względem PLC w czasie 24 i 52 tygodni wskazuje na wzrost odsetków chorych leczonych UPA uzyskujących korzystne efekty zdrowotne. Różnica pomiędzy grupami w tych okresach obserwacji była również istotna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji. Uzyskane wyniki świadczą również o tym, że uzyskane przez chorych w czasie 14 tygodni korzystne efekty zdrowotne były trwałe.

**Ocena skuteczności UPA vs leki biologiczne**

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących UPA z wybranymi komparatorami, wykorzystano metaanalizę sieciową oraz dodatkowo przedstawiono wyniki porównań pośrednich metodą Buchera. Wyniki analizowano dla 12-16 tygodni okresu obserwacji. Horyzont ten odpowiada czasowi oceny odpowiedzi na leczenie określone w *Programie lekowym B.82* i w ChPL.

<sup>1</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

<sup>2</sup> Dotyczy przeglądu baz danych do porównania bezpośredniego



jednak wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych metodą Buchera jednoznacznie wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy UPA a wszystkimi komparatorami w odniesieniu do kluczowych w ocenie skuteczności leczenia punktów końcowych, tj. częstości występowania odpowiedzi ASAS40 oraz BASDAI50, w związku z czym należy wnioskować, iż skuteczność UPA i leków stosowanych aktualnie w Programie lekowym jest porównywalna.

W ramach uzupełnienia analiz przygotowano również porównanie pośrednie metodą Buchera dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodni. Wyniki tych porównań również wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy UPA a inhibitorami IL-17 (tj. SEK i IKS) w częstości występowania odpowiedzi ASAS40 oraz BASDAI50. Nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera dla 52 tygodni dla UPA względem inhibitorów TNF-alfa.

## WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

### Ocena bezpieczeństwa UPA vs PLC

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń analizowano do 14 tyg. na podstawie wyników z publikacji *Deodhar 2022*. Dodatkowe informacje dotyczące długookresowej oceny bezpieczeństwa w przeliczeniu na 100 pacjentolat opisano na podstawie danych z *EMA 2022*. W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (do 52. tygodnia badania). Nie stwierdzono także istotnie statystycznych różnic między grupami w częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. Również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu *SELECT-AXIS 2* nie różniła się istotnie statystycznie między grupami. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano także w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia ogółem.

Analiza częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie przeprowadzona na podstawie danych pochodzących z abstraktu *Van den Bosch 2023* wskazuje na porównywalny z PLC profil bezpieczeństwa UPA.

### Ocena bezpieczeństwa UPA vs leki biologiczne

Porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab, sekukinumab) przeprowadzone na podstawie *Charakterystyk Produktów Leczniczych*, wskazuje, że wśród chorych stosujących UPA, odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu. Nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych w kategoriach takich jak nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia oka, ucha i błędnika, zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia układu rozrodczego i piersi oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Wnioski sformułowane na podstawie zestawienia długookresowych wyników bezpieczeństwa UPA i komparatorów są spójne z przedstawionymi powyżej.

Wyniki porównań pośrednich dla UPA względem SEK wskazują na porównywalne bezpieczeństwo analizowanej interwencji i komparatora w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia w czasie 52 tygodni oraz istotnie statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem u chorych przyjmujących UPA. W przypadku porównania UPA względem IKS wykazano, że profile bezpieczeństwa tych leków są porównywalne.

## POSTAĆ OBWODOWA SPONDYLOARTROPATII

Do zaburzeń z grupy spondyloartropatii w przeważnie obwodowej postaci należy m.in. łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS).

W wyniku przeglądu systematycznego badań dla UPA odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w populacji chorych na ŁZS (*SELECT PsA 1* oraz *SELECT PsA2*). Upadacytytib u chorych z aktywną postacią ŁZS objęty jest finansowaniem od ponad roku (refundacja w leczeniu ŁZS w ramach Programu lekowego B.35 od 1 lipca 2022 roku). Wyniki wskazują, że stosowanie UPA jest związane z istotną poprawą parametrów dotyczących skuteczności w ŁZS w porównaniu z PLC, a profil bezpieczeństwa UPA w leczeniu ŁZS jest spójny z profilem bezpieczeństwa w innych wskazaniach.

Uwzględniając dowody na wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa UPA w spondyloartropatiach osiowych i obwodowych należy wnioskować, że zasadne jest objęcie UPA finansowaniem ze środków

publicznych również w populacji chorych na SpA w postaci obwodowej Należy podkreślić, iż jest to zgodne z aktualnym Stanowiskiem PTR, według którego nowe leki w leczeniu spondyloartropatii powinny być dostępne w pełnym zakresie wskazań (tzn. w spondyloartropatii osiowej i obwodowej).

### OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Dokumenty odnalezione na stronie EMA i FDA wskazują, że leczenie produktem leczniczym Rinvoq® może wiązać się ze zwiększeniem częstości występowania: ciężkich zakażeń, reakcji nadwrażliwości, perforacji przewodu pokarmowego, nieprawidłowości hematologicznych, toksycznego wpływu dla zarodka i płodu.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, badania diagnostyczne, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądka i jelit.

Jak wskazano w dokumencie EMA 2022 do ważnych potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Rinvoq® należą: neutropenia, anemia oraz zaburzenia czynności wątroby. Wśród ważnych zidentyfikowanych zagrożeń w dokumencie EMA 2022 wskazano zakażenia oportunistyczne i zakażenie wirusem *Herpes Zoster*.

**Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rinvoq® w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK u dorosłych chorych oceniono jako korzystny.**

### WNIOSKI

Z uwagi na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących UPA względem wybranych komparatorów, w analizie przedstawiono wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA vs CER, ETA, IKS, SEK w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK u dorosłych na podstawie NMA i porównania pośredniego metodą Buchera. Wyniki te wskazują na porównywalną skuteczność UPA i komparatorów. Wyniki NMA i porównania pośredniego metodą Buchera potwierdzają skuteczność UPA w leczeniu dorosłych chorych na nr-SpA.

Dodatkowo, wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *SELECT-AXIS 2* potwierdzają korzystny wpływ UPA na osiąganie takich istotnych klinicznie efektów zdrowotnych jak odpowiedź ASAS40, częściowa remisja choroby, istotna klinicznie poprawa aktywności choroby wg ASDAS, poprawa wyniku BASDAI o co najmniej 50% w porównaniu do wartości początkowej. Dane uzyskane w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodni świadczą o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji i dobrym profilu bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji.

Wyniki badania *SELECT-AXIS 2* potwierdzają, że terapia z zastosowaniem UPA wpływa na poprawę wyników jakości życia wg kwestionariusza ASQoL, ASAS HI, SF-36 PCS oraz wydajności pracy wg kwestionariusza WPAL.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu *SELECT-AXIS 2* jednoznacznie wskazują, że profil bezpieczeństwa UPA w populacji docelowej jest korzystny, co jest zgodne z wnioskiem sformułowanym przez EMA. Zestawienia długookresowych wyników bezpieczeństwa UPA i komparatorów wskazują na porównywalną lub niższą częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych w grupie UPA, co świadczy o dobrym profilu bezpieczeństwa UPA w porównaniu do komparatorów.

Zakres dowodów przedstawionych w niniejszej Analizie klinicznej dla UPA jest zbliżony do dowodów dla innych leków już objętych finansowaniem w ramach *Programu lekowego B.82*. Przedstawione dowody naukowe wskazują, że upadacytynib cechuje się porównywalną skutecznością względem CER, ETA IKS oraz SEK oraz innym mechanizmem działania niż inhibitory TNF-alfa oraz IL-17. Pomimo obiektywnych ograniczeń dotyczących metodyki badania dla UPA, które również występują w przypadku innych leków w *Programie*, upadacytynib powinien być do tego programu włączony.

Dostępne opcje leczenia SpA nie zawsze powodują zadowalającą i długotrwałą skuteczność. Chorzy mogą odczuwać znaczący pozytywny wpływ stosowanej opcji terapeutycznej, podczas gdy u niektórych z nich poprawa ta nie będzie zadowalająca. Istnieje zatem realna niezaspokojona potrzeba wprowadzania nowych, skutecznych oraz bezpiecznych opcji terapeutycznych leczenia SpA. Potrzebna jest większa liczba dostępnych leków mogących znacząco poprawić jakość życia chorych, w tym zmniejszyć ból, zmęczenie, sztywność stawów i obrzęk oraz spowolnić postęp choroby, poprawić mobilność, produktywność w pracy i ułatwić wykonywanie codziennych czynności.

**Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz występującą niezaspokojoną potrzebę medyczną w analizowanej populacji chorych zasadne jest stosowanie leku Rinvoq® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.**

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Rinvoq® (upadacytytib) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

---

---

## 2. Metodyka

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

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
  - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.3.

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

---

- 
- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
  - wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
  - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
  - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
  - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
    - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - charakterystyki grupy osób badanych;
    - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
    - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
    - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
    - wskazania źródeł finansowania badania;
  - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów
-

---

Lecznicych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

---

---

## 3. Przegląd systematyczny

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

### 3.1. Źródła danych

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

- Medline,
- Embase,
- The Cochrane Library.

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa upadacytynibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>3</sup> (ADRReports), FDA, URPLWMiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

---

<sup>3</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

---

## 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.2.

## 3.3. Ocena jakości badań

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

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

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2022].

W załączniku 21.10 przedstawiono wzory skal.

## 3.4. Strategia wyszukiwania

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

---



---

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

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla upadacytynibu w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 21.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 21.2.

---

### 3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<p><i>Dorośli chorzy z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).</i></p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> <p><b>Komentarz:</b> w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących populacji docelowej włączone będą badania obejmujące szerszą populację.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni, chorzy na ZZSK
<b>Interwencja</b>	<p><u>Upadacytynib</u> (dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Rinvoq®)</p> <p>Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p>Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych ze spondyloartropatią osiową, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.</p>	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory <sup>4</sup>	Leki biologiczne finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.82</i> : certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab, sekukinumab. Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.	Nie zgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję brane pod uwagę będą włączane badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40);</li> <li>• ocena sprawności (np. BASFI);</li> <li>• jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. ASQoL);</li> <li>• aktywność choroby (np. BASDAI50, ASDAS);</li> <li>• zmiany radiograficzne (np. wynik MRI SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych);</li> <li>• profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	Nie zgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>5</sup> ).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.

<sup>4</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

<sup>5</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 953 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 81 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 313 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 9 publikacji, w tym: 1 badanie pierwotne, 2 opracowania wtórne, 1 dokument *EMA 2022* do

---

oceny stosunku korzyści do ryzyka, 4 dokumenty do dodatkowej oceny ocena bezpieczeństwa oraz 1 dokument zawierający metaanalizę sieciową (NMA) dostarczony przez Wnioskodawcę.

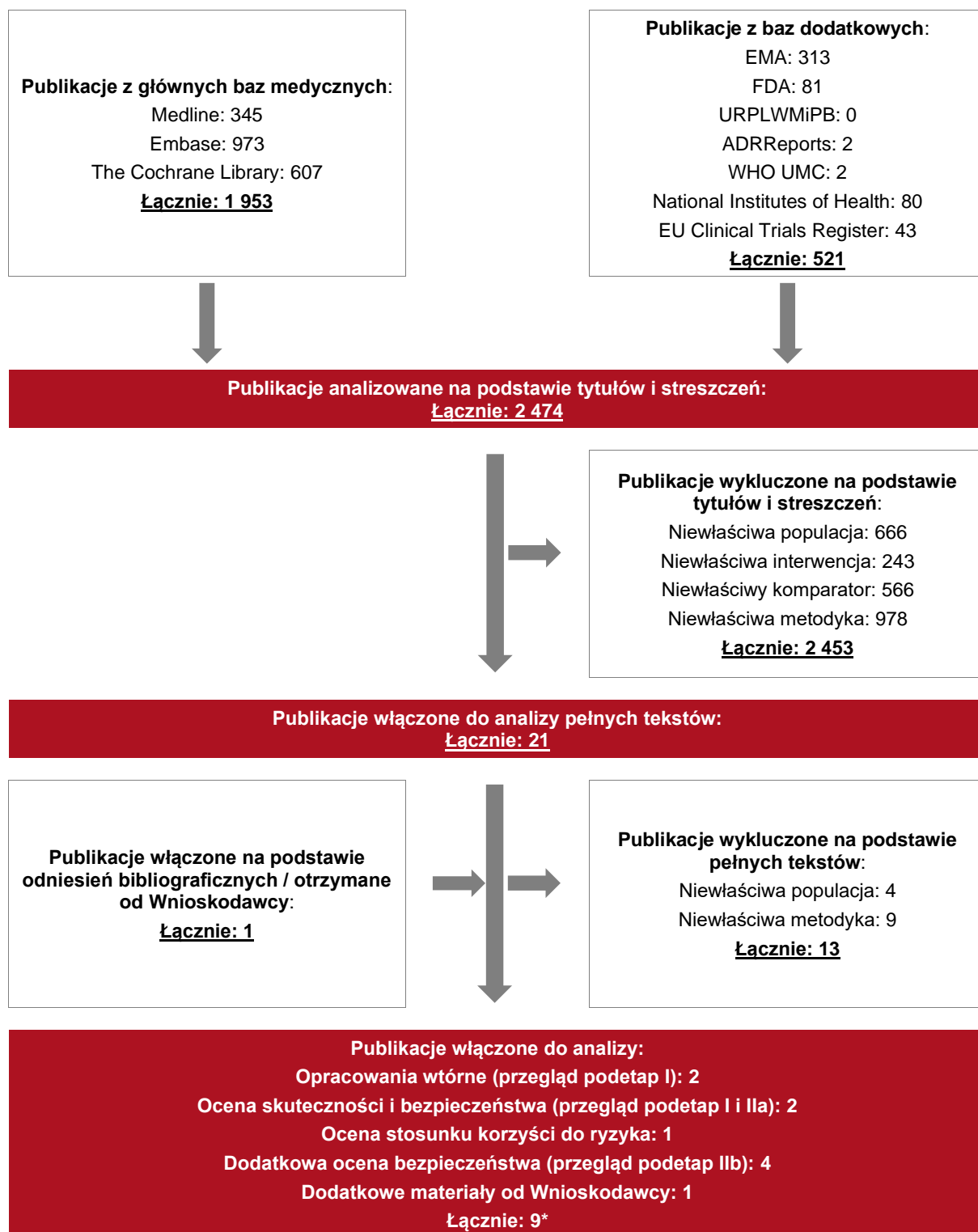
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>6</sup>). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 15.1.

---

<sup>6</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



\*dokument EMA 2022 uwzględniono zarówno w ocenie stosunku korzyści do zagrożeń jak i w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa

---

Po dacie złożenia wniosku opublikowane zostały wyniki dotyczące jakości życia i produktywności pochodzące z badania *SELECT-AXIS 2* (publikacja Kiltz 2023) Zgodnie z prośbą Agencji, w ramach uzupełniania analiz przedstawiono jej wyniki. Ponadto, również po dacie złożenia wniosku opublikowane zostały w postaci abstraktu konferencyjnego wyniki długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa z badania *SELECT-AXIS 2* (ab. konf. Van den Bosch 2023).

Przedstawiono wyniki dla porównania UPA vs PLC w czasie 52 tygodni (rozdział 9 i rozdział 11) a następnie dokonano analizy możliwości wykonania porównań pośrednich względem komparatorów dla dłuższych okresów obserwacji. Wyniki porównań pośrednich dla skuteczności zamieszczono w rozdziale 8, natomiast wyniki porównania pośredniego dla bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 12.

---

### 3.6.1. Opracowania wtórne

Do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne (*Makris 2022* oraz *Ortolan 2022*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przegląd *Makris 2022* zakwalifikowano do kategorii IA, a przegląd *Ortolan 2022* do kategorii IB. Na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że przegląd *Makris 2022* charakteryzuje się niską jakością, natomiast przegląd *Ortolan 2022* bardzo niską jakością.

W publikacji *Makris 2022* oceniano bezpieczeństwo upadacytynibu pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wpływu na profil lipidowy. Wykazano, że leczenie upadacytynibem zwiększa stężenie cholesterolu LDL i HDL-C, jednak nie wpływa w istotny sposób na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych podczas ≤52-tygodniowego okresu obserwacji. Natomiast w publikacji *Ortolan 2022* dokonano aktualizacji danych dot. metod leczenia osiowego SpA, w tym oceny skuteczności i bezpieczeństwa niefarmakologicznych oraz farmakologicznych metod leczenia SpA. W przeglądzie wykazano, że UPA jest skuteczny zarówno w leczeniu ZZSK, jak i spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 21.3 i 21.4.

### 3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *SELECT-AXIS 2* (*Deodhar 2022*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo UPA względem PLC u dorosłych chorych z nieradiograficzną spondyloartropatią osiową w czasie 52 tygodni<sup>7</sup>. Grupa UPA przyjmowała doustnie upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę. Chorzy w obu badanych grupach mogli stosować leczenie wspomagające, w tym konwencjonalne syntetyczne LMPCh, doustne kortykosteroidy czy NLPZ. Po ukończeniu przez chorych 52-tygodniowej terapii

---

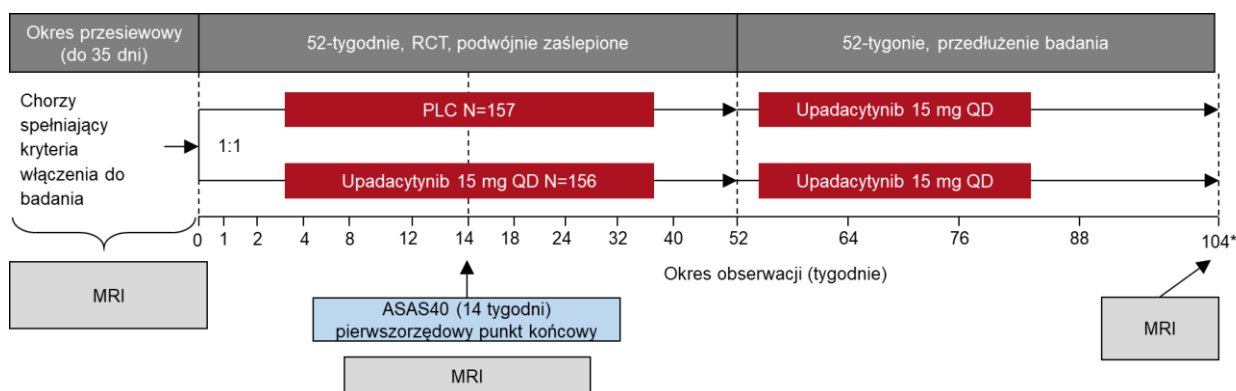
<sup>7</sup> W raporcie uwzględniono dane z pierwszych 14 tyg. badania, gdyż tylko takie dane są obecnie dostępne.



następował okres otwartego przedłużenia badania, trwający kolejne 52 tygodnie, w którym chorzy wcześniej przyjmujący PLC rozpoczynali leczenie UPA p.o. w dawce 15 mg na dobę. Po dacie złożenia wniosku opublikowane zostały wyniki dotyczące jakości życia i produktywności pochodzące z badania *SELECT-AXIS 2* (publikacja Kiltz 2023). Zgodnie z prośbą Agencji, w ramach uzupełniania analiz przedstawiono jej wyniki. Ponadto, również po dacie złożenia wniosku opublikowane zostały w postaci abstraktu konferencyjnego wyniki długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa z badania *SELECT-AXIS 2* (ab. konf. Van den Bosch 2023), którego wyniki zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Poniższy rysunek przedstawia schemat badania *SELECT AXIS 2*.

**Rysunek 2.**  
**Schemat badania *SELECT-AXIS 2***



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Deodhar 2022*

Zidentyfikowano badanie *SELECT-AXIS 2* spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym uczestniczyli dorośli chorzy na aktywną spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych, z:

- aktywną chorobą zarówno w badaniu przesiewowym, jak i na początku badania – wynik BASDAI i ocena całkowitego bólu pleców przez chorego  $\geq 4$  w skali NRS 0–10);
- co najmniej jednym objawem czynnego stanu zapalnego podczas badania przesiewowego na podstawie MR stawów krzyżowo-biodrowych i/lub białko C-reaktywne o wysokiej czułości (hsCRP)  $> \text{GGN}$  (2,87 mg/l);
- niewystarczającą odpowiedzią na  $\geq 2$  NLPZ lub nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania NLPZ.

---

Należy również zaznaczyć, że leczenie  $\leq 1$  bLMPC<sub>h</sub> (inhibitorem TNF lub inhibitorem IL-17) było dozwolone u  $\geq 20\%$ , ale nie więcej niż 35% włączonych chorych, którzy musieli przerwać poprzednią terapię bLMPC<sub>h</sub> z powodu braku skuteczności (po  $\geq 12$  tygodni przy odpowiedniej dawce) lub nietolerancji (niezależnie od czasu trwania leczenia).

Populacja chorych uczestnicząca w badaniu *SELECT-AXIS 2* jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do *Programu lekowego B.82*.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę badania. Szczegółowa ocena krytyczna badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 21.5.

---

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badania włączonego do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
SELECT- AXIS 2	RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z grupą kontrolną, fazy III, z otwartym przedłużeniem; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	52 tygodnie (przed rozpoczęciem badania 35 dni okresu przesiewowego, po zakończeniu badania 52 tygodnie otwartego przedłużenia).	Dorośli chorzy z nieradiograficzną spondyloartropatią osiową.	Grupa badana: N=156 Grupa kontrolna: N=157	UPA 15 mg raz na dobę	PLC raz na dobę
						<b>Uwagi:</b> Chorzy mogli kontynuować stosowanie stałych dawek leków podstawowych. Uczestnicy badania przyjmowali: konwencjonalne syntetyczne LMPCh (UPA: 26%; PLC: 32%), doustne kortykosteroidy (UPA: 12%; PLC: 11%) i NLPZ (UPA: 78%; PLC: 72%).	

### 3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane w badaniu *SELECT-AXIS 2*, tj.:

- częstość występowania odpowiedzi ASAS40;
- częstość występowania odpowiedzi ASAS20;
- ogólna średnia zmiana oceny ASAS względem wartości początkowych;
- częstość występowania częściowej remisji ASAS;
- średnia zmiana wyniku ASAS HI względem wartości początkowych;
- częstość występowania odpowiedzi ASDAS;
- średnia zmiana wyniku ASDAS względem wartości początkowych;
- częstość występowania odpowiedzi BASDAI50;
- średnia zmiana wyniku BASFI względem wartości początkowych;
- średnia zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych;
- średnia zmiana wyniku MRI SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa względem wartości początkowych;
- średnia zmiana wyniku w skali ASQoL względem wartości początkowych;
- średnia zmiana wyniku w skali ASAS HI względem wartości początkowych;
- średnia zmiana wyniku w skali SF-36 PCS względem wartości początkowych;
- średnia zmiana wyniku w skali WPAI względem wartości początkowych;
- średnia zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych;
- częstość występowania zgonów;
- częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Szczegółowy opis punktów końcowych, które z badania *SELECT-AXIS-2* włączonego do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 21.5. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badania przedstawiono w rozdziale 6.

Wyniki analizowano dla 14 tygodni okresu obserwacji.

Wymienione kategorie punktów końcowych są związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz ukazują klinicznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają

---

zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie definicji, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniu *SELECT-AXIS 2*.

---

**Tabela 3.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania SELECT-AXIS 2**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
ASAS	SELECT-AXIS 2	<p>Odpowiedź ASAS40 zdefiniowano jako poprawę w aktywności choroby o <math>\geq 40\%</math> oraz bezwzględną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej o <math>\geq 2</math> jednostki (zakres 0–10 NRS) w co najmniej 3 z następujących 4 domen: ogólny wynik chorego (ogólna ocena chorego dotycząca aktywności choroby), punktacja bólu pleców, wynik funkcjonalności (wskaźnik BASFI) oraz punktacja zapalenia (średnia z pytania BASDAI 5 (nasilenie sztywności porannej) i pytanie 6 (czas trwania sztywności porannej)), bez pogorszenia w pozostałej domenie.</p> <p>W badaniu oceniano także częstość występowania częściowej remisji wg ASAS. Częściową remisję zdefiniowano jako całkowity wynik <math>\leq 2</math> jednostki dla każdej z 4 domen zidentyfikowanych powyżej.</p>	Im wyższa częstość występowania odpowiedzi ASAS tym większa skuteczność leczenia.	W celu oceny odpowiedzi na leczenie u chorych stosuje się kryteria ASAS stworzone przez grupę roboczą ASAS. Kryteria odpowiedzi ASAS zostały opracowane w celu ustalenia jednolitego minimalnego podstawowego zestawu zmiennych do uwzględnienia we wszystkich projektach badawczych [APD Rinvoq®].
ASAS HI <sup>8</sup>	SELECT-AXIS 2	<p>Wskaźnik zdrowia ASAS HI składa się z 17 pozycji, których wyniki zgłaszane są przez chorych. Służy do oceny wpływu interwencji na stan psychiczny, emocjonalny i funkcjonowanie społeczne, czyli aspekty zdrowia ważne dla chorych na axSpA. Każda pozycja składa się z pytania z binarną odpowiedzią „zgadzam się” (wartość 1) lub „nie zgadzam się” (wartość 0), co daje łączny wynik od 0 (dobry stan zdrowia) do 17 (słabe zdrowie).</p>	Im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia i większa skuteczność leczenia.	Najmniejszą wykrywalną zmianę stwierdzono przy 3,0 jednostkach. Próg ASAS HI, który różnicował chorych z „dobrym / bardzo dobrym” stanem zdrowia od tych z „umiarkowanym” stanem zdrowia, określono na 5,0. Najbardziej klinicznie istotny próg ASAS HI dla stanu zdrowia „umiarkowanego” w porównaniu z „złym / bardzo złym” określono jako wynik 12,0 lub wyższy [APD Rinvoq®].
ASDAS	SELECT-AXIS 2	<p>Skala ASDAS jest złożoną miarą stosowaną do oceny aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa składającą się z 5 domen: całkowity ból pleców (BASDAI pytanie 2), ogólna ocena chorego (ogólna ocena aktywności choroby przez chorego), ból</p>	Im niższa wartość w skali ASDAS tym skuteczniejsze leczenie.	Klinicznie istotna poprawa jest zdefiniowana jako zmiana o 1,1 lub więcej jednostek, a znaczna

<sup>8</sup> wskaźnik oceny stanu zdrowia w przebiegu spondyloartropatii

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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Ostateczny wynik BASFI jest obliczany jako średnia odpowiedzi na 10 poszczególnych pozycji.	w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.	
BASMI	SELECT- AXIS 2	Służy do oceny ruchomości kręgosłupa. Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej lub 10-centymetrowej, liniowej skali, gdzie 0 – nieograniczona ruchomość, a 10 – duże ograniczenie ruchomości [APD Rinvoq®]. Średni wynik z 5 ocen daje liniowy wynik BASMI. BASMI to połączony wskaźnik obejmujący 5 następujących klinicznych pomiarów ruchomości kręgosłupa u chorych z axSpA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• boczne zgięcie kręgosłupa;</li> <li>• odległość między trągusem a ścianą;</li> <li>• zgięcie łędźwiowe (zmodyfikowane Schrober);</li> <li>• maksymalna odległość międzyżębowa;</li> <li>• rotacja szyjki [EMA 2022].</li> </ul>	Im niższy wynik w skali BASMI tym większa ruchomość kręgosłupa i większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  W skali BASMI oceniana jest ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych, a zatem zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe oceniane w tej skali można uznać za istotne klinicznie.
ASQoL <sup>9</sup>	SELECT- AXIS 2	W badaniu oceniano zmianę wyniku względem wartości początkowych. ASQoL to specyficzny kwestionariusz, który służy do oceny jakości życia w ZZSK. Składa się z 18 pytań i ocenia m.in. zdolność chorych do wykonywania codziennych czynności, funkcjonowanie emocjonalne, ból, zmęczenie i problemy ze snem. Ocena mieści się w zakresie od 1 (potwierdzenie trudności) do 0. Całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 18.	Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia i mniejszą skuteczność leczenia.	MCID dla poprawy definiowana jest jako obniżenie wyniku o co najmniej 2 pkt a MCID dla pogorszenia jest definiowana jako wzrost o 1 pkt [Richard 2018]
MASES <sup>10</sup>	SELECT- AXIS 2	Służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych w ZZSK. Ocenia się obecność lub brak zapalenia przyczepów ścięgniętych w 13 różnych miejscach, odnotowując odpowiedzi chorych. Następujące lokalizacje po lewej i prawej stronie są oceniane pod kątem obecności (1) lub braku (0) zapalenia przyczepów ścięgniętych: 1. staw żebrowo-chrzęstny, 7. staw żebrowo-chrzęstny, tylny górny kręgosłup biodrowy, przedni górny kręgosłup biodrowy, grzebień	Zmniejszenie wyniku MASES jest uważane za poprawę.	Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną. Wskaźnik MASES służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych. W związku z tym w opinii analityków jest to punkt istotny klinicznie.

<sup>9</sup> kwestionariusz oceny jakości życia w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

<sup>10</sup> skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		biodrowy, proksymalny przyczep ścięgna Achillesa. Piąty kręg kręgosłupa lędźwiowego jest również oceniony pod kątem zapalenia przyczepów ścięgniastych, dając łączny wynik w zakresie 0-13.		
MRI SPARCC	SELECT- AXIS 2	<p>Wynik SPARCC MRI dla kręgosłupa to system punktacji oparty na MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego), który ocenia obecność, trójwymiarowy zasięg i nasilenie czynnych zmian zapalnych w postaci obrzęku szpiku kostnego kręgosłupa u chorych. Wszystkie 23 jednostki anatomiczne utworzone przez krążki międzykręgowe i kręgi (od C2 do S1) są oceniane pod kątem obrzęku szpiku kostnego. Maksymalny wynik całkowity wynosi 108, przy czym wyższe wyniki odzwierciedlają gorszy stan chorego.</p> <p>W badaniu analizowano również zmianę względem wartości początkowych w wyniku MRI SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych.</p> <p>W badaniu oceniano zmianę wyniku względem wartości początkowych.</p>	<p>Im wyższe wyniki MRI SPARCC tym wyższe nasilenie choroby oraz mniej skuteczne leczenie.</p> <p>Im wyższa częstość występowania obrzęku szpiku kostnego tym wyższe nasilenie choroby oraz mniej skuteczne leczenie.</p>	MCID ustalono na poziomie 5,0 jednostek [APD Rinvoq®].
WPAI <sup>11</sup>	SELECT- AXIS 2	Raportowany przez chorych kwestionariusz służący do oceny prezentyzmu, absencji, ogólnej utraty wydajności pracy i upośledzenia codziennej aktywności. Oceniano na skali 0 do 100.	Wyższe wyniki wskazują na większe upośledzenie produktywności w pracy.	W literaturze nie zidentyfikowano MCID [APD Rinvoq®]. Ocena wpływu stanu zdrowia na aktywność i produktywność u chorych na spondyloartropatię jest punktem końcowym o istotnym znaczeniu dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.
Kwestionariusz SF-36 PCS	SELECT- AXIS 2	W badaniu SELECT-AXIS 2 oceniano średnią zmianę wyniku podskali PCS (fizyczna) kwestionariusza SF-36 w 14. tyg. badania względem wartości początkowej.	<p>Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik,</p>	Najmniejsza istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SF-36 w podskali PCS wynosi $\geq 2,5$ punktu [Deodhar 2022].

<sup>11</sup> kwestionariusz pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>tym mniejsze upośledzenie funkcjonowania fizycznego chorego i tym większa skuteczność leczenia.</p>	
<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p>SELECT- AXIS 2</p>	<p>W badaniu analizowano występowanie zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia (TEAE) i zmian parametrów laboratoryjnych. TEAE definiowano jako zdarzenia, które wystąpiły nasiliły się po pierwszej dawce leku badanego w czasie fazy kontrolowanej PLC przed pierwszą dawką leku w ramach fazy otwartej lub w czasie do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (zależnie co wystąpiło jako pierwsze). Zdarzenia klasyfikowano zgodnie ze słownikiem MedDRA.</p> <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>• Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>• Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>• Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>• Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</b> zdefiniowano wg kryteriów CTCAE działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>• 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>• 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>• 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>• 5 – śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul>		

Źródło: opracowanie własne

---

### 3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- *ChPL Rinvoq®*;
- *FDA 2022*;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2022*.

---

## 4. Przegląd systematyczny – porównanie pośrednie (NMA)

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

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

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących UPA z komparatorami, zdecydowano o wykorzystaniu wyników skuteczności uzyskanych w NMA dostarczonych przez Wnioskodawcę. Celem NMA było oszacowanie różnic między UPA a komparatorami (tj. CER, ETA, IKS, SEK) w odniesieniu do skuteczności leczenia.

W ramach NMA nie była wykonywana analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt, iż metaanaliza sieciowa nie jest odpowiednim narzędziem oceny profilu bezpieczeństwa m.in. ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach (różnice są przyczyną braku homogeniczności ramion PLC – różna ekspozycja na lek może skutkować błędnymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa). W związku z tym przygotowano zestawienie profili bezpieczeństwa UPA i komparatorów na podstawie ChPL, które zostało przedstawione w rozdziale 0.

### 4.1. Źródła danych

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

- Medline (przez Pubmed),

- Embase,
- The Cochrane Library.

## 4.2. Selekcja odnalezionych badań

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

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

## 4.3. Ocena jakości badań

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

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2022].

W załączniku 0 przedstawiono wzory skal.

## 4.4. Strategia wyszukiwania

Strategia wyszukiwania została oparta o schemat PICOS. Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej oraz komparatory dla UPA, tj. leki biologiczne finansowane obecnie w *Programie lekowym B.82*: CER, ETA, IKS oraz SEK. W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki (przeszukano wyłącznie dane z zakładki CENTRAL<sup>12</sup>). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych

<sup>12</sup> baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W bazie Embase w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo zapytanie [embase]/lim<sup>13</sup>. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio All fields i All text).

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

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku 21.1.

## 4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do NMA włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego przeprowadzonego w dokumencie *NMA 2022* otrzymanym od Wnioskodawcy.

Na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono aktualizację tego przeglądu. Poszukiwano badań randomizowanych możliwie jak najbardziej homogenicznych z badaniami dla UPA

---

<sup>13</sup> Dodatkowo na etapie pobierania abstraktów wykluczono abstrakty konferencyjne gdyż zgodnie z PICO do analizy włączano jedynie publikacje pełnotekstowe

---

włączonymi w I części niniejszego opracowania pod względem populacji, ocenianych punktów końcowych oraz zbieżnych okresów obserwacji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia publikacji.

**Tabela 4.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA)**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy na nr-axSpA</p> <p><b>Komentarz:</b> w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do <i>Programu lekowego B.82</i>.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	<p>Badania opisujące mieszane populacje chorych ze spondyloartropatiami (w których nie zastosowano stratyfikacji pod względem typów spondyloartropatii).</p>
Interwencja	<p>Leki biologiczne finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.82</i>.</p> <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>certolizumab pegol;</b></li> <li>• <b>etanercept;</b></li> <li>• <b>iksekizumab;</b></li> <li>• <b>sekukinumab.</b></li> </ul> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.</p>	<p>Inne niż wymienione</p>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo (badania kontrolowane PLC);</li> <li>• lek biologiczny (spośród wymienionych powyżej)</li> </ul> <p>Metodyka metaanalizy sieciowej dopuszcza zbudowanie sieci powiązań pomiędzy badaniami zarówno dla badań porównujących aktywną interwencję vs PLC, jak i 2 aktywne interwencje.</p>	<p>Inne niż wymienione</p>
Punkty końcowe	<p>Następujące punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź ASAS20;</li> <li>• odpowiedź ASAS40;</li> <li>• odpowiedź BASDAI50;</li> <li>• średnia zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych;</li> <li>• średnia zmiana wyniku BASFI względem wartości początkowych</li> <li>• średnia zmiana wyniku oceny nasilenia bólu pleców przez chorego.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> W ramach NMA analizowano dane dla 12-16 tygodni obserwacji.</p>	<p>Inne niż wymienione</p>



Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej) <sup>14</sup> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, przeglądy systematyczne);</li> <li>• opracowania poglądowe;</li> <li>• badania jednoramienne;</li> <li>• przedłużenia badań z grupą kontrolną, w których wszyscy chorzy stosowali tylko badaną interwencję (brak wyników dla fazy przedłużonej dla grupy kontrolnej kontynuującej stosowanie PLC);</li> <li>• badania nierandomizowane;</li> <li>• abstrakty konferencyjne;</li> <li>• badania dotyczące maksymalnej tolerowanej dawki / badania zwiększania dawki;</li> <li>• badania toksyczności związanej z ograniczeniem dawki;</li> <li>• badania farmakokinetyki / mechanizmu leczenia;</li> <li>• badania przypadków i serie przypadków;</li> <li>• badania obserwacyjne;</li> <li>• komentarze;</li> <li>• publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</li> </ul>
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje w języku polskim i angielskim. Publikacja pełnotekstowe.	

## 4.6. Badania włączone

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki *NMA 2022* przeprowadzonej przez Wnioskodawcę, do której włączono badania zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym. W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (przez Ovid) odnaleziono 1 165 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami wykluczenia przedstawione w dokumencie *NMA 2022* zostały zaprezentowane na diagramie PRISMA (Rysunek 3).

W ramach niniejszej analizy wykonano aktualizację przeglądu *NMA 2022* (poszukiwano badań opublikowanych od 01.01.2021 r.). W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 210 publikacji w formie tytułów i abstraktów. W wyniku wykonanej aktualizacji przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy i tym samym uznano przegląd systematyczny wykonany w ramach dokumentu *NMA 2022* jako aktualny i zgodny z obowiązującym stanem wiedzy.

<sup>14</sup> Badania musiały mieć przynajmniej pojedyncze zaślepienie

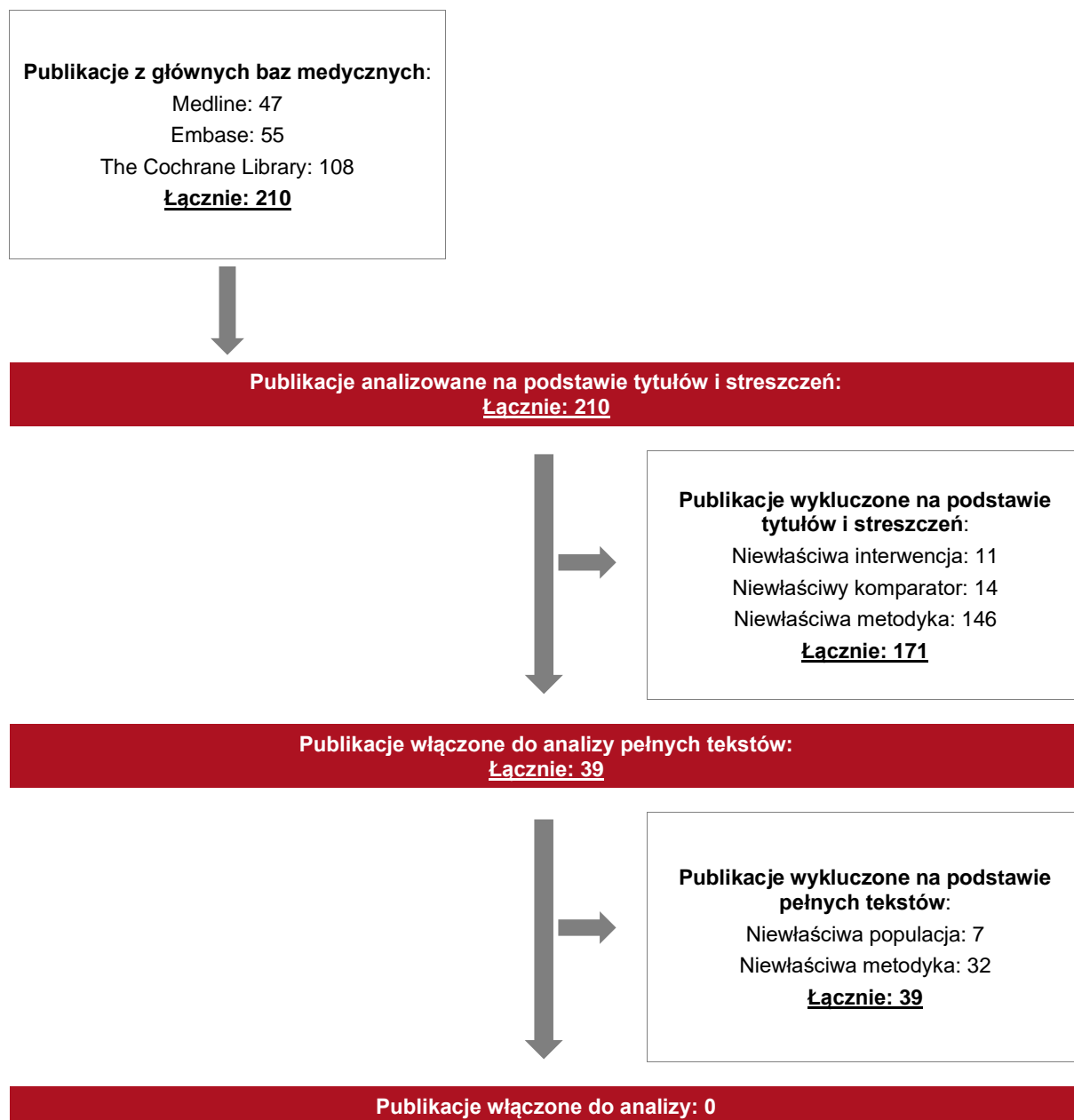
Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami wykluczenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 4). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 21.8.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy dla komparatorów włączonych zostało 7 publikacji dotyczących 6 badań klinicznych (w tym 1 badanie dla UPA oraz 5 badań dla komparatorów), spełniających kryteria włączenia do NMA, tj.:

- **dla upadacytynybu:**
  - badanie *SELECT-AXIS 2* [Deodhar 2022];
- **dla certolizumabu pegol:**
  - badanie *RAPID-axSpA* [Landewé 2014];
  - badanie *C-axSpAnd* [Deodhar 2019, Maksymowych 2021];
- **dla etanerceptu:**
  - badanie *EMBARK* [Dougados 2014]
- **dla iksekizumabu:**
  - badanie *COAST-X* [Deodhar 2020]
- **dla sekukinumabu:**
  - badanie *PREVENT* [Deodhar 2021]

Szczegółową charakterystykę badań włączonych do metaanalizy sieciowej przedstawiono w rozdziale 4.6.14.6

**Rysunek 3.**  
**Diagram PRISMA aktualizacja NMA 2022 dostarczonego przez Wnioskodawcę (przeгляд dla komparatorów)**



#### 4.6.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności badań pierwotnych włączonych do NMA

Porównanie skuteczności UPA względem komparatorów w czasie 12-16 tygodni opracowano na podstawie badań randomizowanych włączonych do NMA.

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

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

### Metodyka

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

Wszystkie badania były randomizowane i podwójnie zaślepienie. Dotyczyły one porównań względem PLC. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad grupą PLC (ang. *superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badań oceniono za pomocą skali Jadad oceniono w większości przypadków na 5 punktów.

Badania różniły się pod względem liczby chorych, u których analizowano punkty końcowe przedstawione w ramach metaanalizy sieciowej.

Badania nie były w pełni homogeniczne pod względem czasu trwania fazy kontrolowanej placebo uwzględnionej w NMA, dla której możliwe było wykonanie porównawczej oceny grupy badanej względem grupy PLC (uwzględniony OBS<sup>15</sup> wynosił od 12 do 16 tygodni w zależności od badania). W ramach NMA przedstawiono dane z włączonych badań jedynie dla okresu obserwacji dotyczącego fazy kontrolowanej placebo.

---

<sup>15</sup> Okres obserwacji

## Populacja

We wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy z nr-axSpA, z chorobą aktywną (tj. aktywność choroby w skali BASDAI  $\geq 4$  i/lub całkowity ból pleców  $\geq 4$ ) mimo zastosowania NLPZ. We wszystkich badaniach kryterium włączenia było wystąpienie progresji choroby przy wcześniejszej terapii NLPZ. Średni wiek chorych uczestniczących w badaniach był zbliżony a około połowę populacji w każdym z badań stanowili mężczyźni.

Zidentyfikowano heterogeniczność badań pod względem odsetków chorych stosujących poszczególne leki w ramach terapii wspomagającej oraz uprzednio stosowanej terapii. W badaniu *SELECT-AXIS 2* mogli brać udział chorzy leczeni uprzednio bLMPCh (inhibitorem TNF lub IL-17)<sup>16</sup>. W badaniu *COAST-X* i *EMBARK* brali udział chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF, podczas gdy w badaniach *RAPID-axSpA* i *C-axSpAnd* mogli uczestniczyć chorzy po uprzednim leczeniu anty-TNF.

Pod względem populacji należy wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności analizowanych badań. Zaobserwowane rozbieżności należy traktować wyłącznie jako ograniczenie.

## Punkty końcowe

Badania zostały przeanalizowane również pod względem różnic w definicjach punktów końcowych. W NMA analizowano odpowiedź ASAS40, ASAS20, BASDAI oraz BASFI.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach *SELECT-AXIS 2*, *COAST-X*, *EMBARK* i *PREVENT* była odpowiedź ASAS40, natomiast w badaniach *C-axSpAnd* i *RAPID-axSpA* stanowiła ona drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu *C-axSpAnd* odpowiedź ASAS40 oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu *SELECT-AXIS 2* odpowiedź ASAS20 była punktem drugorzędowym. W badaniach *COAST-X*, *RAPID-axSpA*, *C-axSpAnd*, i *EMBARK* analizowano zmianę wyniku BASDAI względem wartości początkowych, natomiast w badaniu *PREVENT* analizowano jedynie redukcję średniego wyniku BASDAI o  $\geq 50\%$ . Ten punkt końcowy oceniany był także w badaniach *COAST-X*, *RAPID-axSpA* i *EMBARK*.

---

<sup>16</sup> Dozwolone u  $\geq 20\%$ , ale nie więcej niż 35% włączonych chorych, którzy musieli przerwać poprzednią terapię bLMPCh z powodu braku skuteczności (po  $\geq 12$  tygodni przy odpowiedniej dawce) lub nietolerancji (niezależnie od czasu trwania leczenia). Wymagany był okres wypłukiwania z leczenia bLMPCh przed podaniem pierwszej dawki badanego leku i na podstawie okresu półtrwania określonego środka

---

W badaniach *COAST-X*, *RAPID-axSpA*, *C-axSpAnd*, *EMBARC* i *SELECT-AXIS 2* oceniano również zmianę wyniku BASFI względem wartości początkowych. Definicje poszczególnych punktów końcowych były zbieżne pomiędzy badaniami. W związku z tym należy wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności badań a zaobserwowane rozbieżności należy traktować wyłącznie jako ograniczenie analizy.

W opinii analityków nie ma przesłanek do odstąpienia od przeprowadzenia NMA. Szczegółowy opis definicji punktów końcowych analizowanych badaniach włączonych do NMA przedstawiono w rozdziale 4.6.2.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystyki badań włączonych do NMA.

---

#### 4.6.1.1. Metodyka

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
<b>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</b>	IIA	TAK, w stosunku 1:1 z zastosowaniem interaktywnej odpowiedzi ze stratyfikacją <sup>17</sup> na podstawie stanu zapalnego stawów krzyżowo-biodrowych, statusu białka CRP o wysokiej czułości oraz wcześniejszej ekspozycji na bLMPCh	TAK, podwójne. UPA i PLC podawano w postaci tabletek o identycznym wyglądzie w celu utrzymania zaślepienia. Chorzy, badacz, personel ośrodka badawczego oraz sponsor badania byli zaślepieni pod względem przydziału chorych do grupy.	5/5	113 (w 23 krajach)	<i>superiority</i>	52 tygodnie (przed rozpoczęciem badania 35 dni okresu przesiewowego, po zakończeniu badania 52 tygodnie otwartego przedłużenia).	UPA 15 mg raz na dobę	PLC raz na dobę
								Chorzy mogli kontynuować stosowanie stałych dawek leków podstawowych, w tym konwencjonalnych syntetycznych LMPCh (UPA: 26%; PLC: 32%), doustnych kortykosteroidów (UPA: 12%; PLC: 11%) i NLPZ (UPA: 78%; PLC: 72%).	

<sup>17</sup> Ośrodki badawcze w Japonii i Chinach miały osobny harmonogram randomizacji stratyfikowany na podstawie stanu zapalnego obrazowanego za pomocą MR i badania przesiewowego statusu białka C-reaktywnego o wysokiej czułości

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
PREVENT (Deodhar 2021)	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1 za pomocą interaktywnej technologii odpowiedzi ze stratyfikacją na podstawie obecności objawów stanu zapalnego w oparciu o badanie MRI i wynik CRP <sup>18</sup>	TAK, podwójne. PLC podawano w 1, 2 i 3 tygodniu w postaci 1 ml wstrzyknięć s.c. w celu utrzymania zaślepienia. Przydział do leczenia pozostawał zaślepiiony dla badaczy, personelu ośrodka i chorych aż do 52. tygodnia badania, kiedy nastąpiła blokada bazy danych.	5/5	130 (24 kraje)	superiority	Okres podstawowy zaślepiiony: 16 tyg. (dla innych krajów niż USA) lub 52 tyg. (dla USA); Okres otwarty: od 52 tyg. do 104 tyg. badania; Okres przedłużony: 2 lata <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 16 tyg. obserwacji</b>	LD: SEK s.c. 150 mg Q1W lub NL: SEK s.c. 150 mg Q1W	PLC s.c. Q1W
								Po 20. tygodniu badania, w razie braku odpowiedzi dozwolone było przejście w dowolnym momencie do fazy otwartej badania (150 mg SEK s.c. Q1W). Od 52. tygodnia badania wszyscy chorzy otrzymywali SEK s.c. w dawce 150 mg./tydz., w sposób otwarty. Następnie możliwe było kontynuowanie leczenia przez 2. letni okres przedłużony.	

<sup>18</sup> Chorzy CRP+ zostali zdefiniowani jako chorzy ze stężeniem CRP >GGN (hsCRP>5mg/l), a chorzy MRI+ zostali zdefiniowani jako chorzy z obecnością zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych widocznych w MRI



Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
								<b>Leczenie wspomagające</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sulfasalazyna (≤3 g/dziennie);</li> <li>• metotreksat (≤25 mg/tydz.);</li> <li>• kortykosteroidy (≤10 mg/dzień prednizonu lub równoważnego);</li> <li>• NLPZ.</li> </ul>	
COAST-X (Deodhar 2020)	IIA	TAK, centralna w stosunku 1:1:1, generowana komputerowo za pomocą interaktywnej technologii odpowiedzi sieciowej ze stratyfikacją na podstawie kraju oraz statusu CRP i MRI.	Tak, podwójne. IKS i PLC nie były możliwe do odróżnienia wizualnie. Personel ośrodka, badacze i uczestnicy pozostawali zaślepieni na leczenie przez podstawowy zaślepiiony okres badania.	5/5	107 (15 krajów)	superiority	52 tyg. <sup>19</sup> , a następnie opcjonalnie 2-letnie badanie fazy przedłużonej (COAST-Y)	IKS s.c. 80 mg Q2W	PLC: dwa zastrzyki w tyg, 0; następnie jeden zastrzyk co 2 tyg. przez cały okres zaślepiiony badania.
								IKS s.c. 80 mg Q4W	

<sup>19</sup> 16 tygodni randomizowanej, podwójnie zaślepionej fazy i 36 tygodni otwartej fazy badania. Po 16 tygodniach, według uznania badacza możliwa była zmiana leków podstawowych i/lub przejście na IKS Q2W

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
								pierwszych 16 tygodni badania wymagane były stałe dawki leków podstawowych	
<i>C-axSpAnd (Deodhar 2019)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi ze startyfikacją w oparciu o status MR i CRP i region geograficzny	Tak, podwójne <sup>20</sup> . Podjęto specjalne środki ostrożności w celu utrzymania zaślepienia, w tym dostarczenie badanego leku w zabezpieczonym pudełku z ampułkostrzykawką bez żadnych informacji o badanym leku na opakowaniu lub etykiecie.	5/5	80 (Australia, Europa, Ameryka Północna, Tajwan)	<i>superiority</i>	52 tyg.	CER + NBBM: <u>dawka nasycająca</u> : 400 mg w 0., 2., i 4. tyg. badania; <u>dawka podtrzymująca</u> : 200 mg Q2W <sup>21</sup>	PLC + NBBM
<i>RAPID-axSpA (Landewe 2014)<sup>#</sup></i>	IIA	TAK, przeprowadzona centralnie przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi	Tak, podwójne. Wszyscy chorzy otrzymywali iniekcje Q2W w celu utrzymania zaślepienia.	5/5	83 ośrodki (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska)	<i>superiority</i>	204 tyg. <sup>22</sup>	CER 200 mg s.c. Q2W <sup>\$</sup> CER 400 mg s.c. Q4W <sup>\$</sup>	PLC <sup>23</sup>

<sup>20</sup> Członkowie zespołu badawczego byli zaślepieni w odniesieniu do harmonogramu randomizacji aż do momentu zablokowania bazy danych i ujawnienia przydziału chorych do grup.

<sup>21</sup> W tygodniu 0., 2., i 4. chorzy przyjmowali dawkę nasycającą w postaci CER w dawce 400 mg

<sup>22</sup> 24 tyg. fazy kontrolowanej PLC, 24 tyg. fazy z zaślepieniem, faza otwarta badania do 204 tyg.

<sup>23</sup> W tyg. 16. w grupie PLC 27 chorych rozpoczęło przyjmowanie CER 200 mg Q2W i 29 chorych CER 400 mg Q4W. Chorzy w tyg. 16., 18. i 20. Przyjmowali dawkę nasycającą w postaci CER 400 mg

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
		głosowej/ sieciowej (IXRS) w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją na podstawie miejsca, kryteriów mNY i ekspozycji na inhibitor TNF w wywiadzie.							
<i>EMBARK (Dougados 2014)</i>	IIA	TAK, 1:1 za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej	Tak, podwójne	4/5	14 krajów (Europa, Azja, Ameryka Południowa)	<i>superiority</i>	24 tyg. <sup>24</sup>	ETA s.c. 50 mg/tydz.	PLC

#### 4.6.1.2. Dane demograficzne

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Pozytywny HLA-B27, n (%)	ASDAS, średnia (SD)	BASDAI, średnia (SD)	BASFI, średnia (SD)	BASMI, średnia (SD)	CRP <sup>25</sup> , średnia (SD) [mg/l]
<b>Upadacytynib</b>											
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	UPA	156	67 (42,9)	134 (85,9)	41,6 (12,0)	90 (57,7)	3,6 (0,7)	6,8 (1,3)	5,9 (2,1)	3,0 (1,4)	13,6 (24,8)

<sup>24</sup> 12 tyg podwójnie zaślepionej fazy kontrolowanej PLC i 12 tyg otwartej fazy

<sup>25</sup> białko ostrej fazy

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Pozytywny HLA-B27, n (%)	ASDAS, średnia (SD)	BASDAI, średnia (SD)	BASFI, średnia (SD)	BASMI, średnia (SD)	CRP <sup>25</sup> , średnia (SD) [mg/l]
	PLC	157	63 (40,1)	127 (80,9)	42,5 (12,4)	93 (59,2)	3,7 (0,6)	6,9 (1,2)	6,0 (2,1)	3,0 (1,4)	10,5 (13,5)
<b>Sekukinumab</b>											
<i>PREVENT</i> (Deodhar 2021)	SEK s.c. 150 mg LD	185	80 (43,2)	176 (95,1)	39,1 (11,5)	136 (73,5)	3,7 (0,9)	7,1 (1,3)	6,2 (2,0)	b/d	13,2 (27,2)^
	SEK s.c. 150 mg NL	184	84 (45,7)	165 (89,7)	39,8 (11,7)	117 (63,6)	3,6 (0,8)	6,9 (1,5)	5,9 (2,0)	b/d	9,7 (15,8)^
	PLC	186	91 (48,9)	167 (89,8)	39,3 (11,5)	129 (69,4)	3,5 (0,8)	6,8 (1,2)	5,9 (1,9)	b/d	10,8 (21,3)^
<b>Iksekizumab</b>											
<i>COAST-X</i> (Deodhar 2020)	IKS s.c. 80 mg Q2W	102	49 (48,0)	83 (81,4)	40,0 (12,0)	73 (71,6)	3,9 (0,8)	7,3 (1,3)	6,5 (1,8)	b/d	12,1 (17,8)
	IKS s.c. 80 mg Q4W	96	50 (52,1)	80 (83,3)	40,9 (14,5)	71 (74,0)	3,8 (0,8)	7,0 (1,5)	6,4 (2,1)	b/d	12,4 (18,0)
	PLC	105	44 (41,9)	76 (72,4)	39,9 (12,4)	77 (73,3)	3,8 (0,9)	7,2 (1,5)	6,7 (2,0)	b/d	14,3 (24,4)
<b>Certolizumab pegol</b>											
<i>C-axSpAnd</i> (Deodhar 2019)	CER + NBBM 200 mg Q2W	159	78 (49,1)	152 (95,6)	37,3 (10,5)	128 (80,5)	3,8 (0,8)	6,9 (1,4)	5,4 (2,1)	3,0 (1,3)	15,8 (17,8)
	PLC + NBBM	158	76 (48,1)	148 (93,7)	37,4 (10,8)	132 (83,5)	3,8 (0,9)	6,8 (1,3)	5,4 (2,2)	2,8 (1,4)	15,8 (17,7)
<i>RAPID-axSpA</i> (Landewe 2014) <sup>#</sup>	Ogółem	147	71 (48,3)	b/d	37,4 (11,8)	110 (74,8)	3,8 (0,9)	6,5 (1,5)	4,9 (2,3)	3,2 (1,5)	11,9 (0,1;156,2)**
<b>Etanercept</b>											
<i>EMBARC</i> (Dougados 2014)	ETA 50 mg s.c./ tydz.	106	68 (64,2)	79 (74,5)	31,9 (7,8)	71 (67,0)	3,0 (0,9)	6,0 (1,8)	4,2 (2,5)	1,4 (1,3)	6,8 (10,6)

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Pozytywny HLA-B27, n (%)	ASDAS, średnia (SD)	BASDAI, średnia (SD)	BASFI, średnia (SD)	BASMI, średnia (SD)	CRP <sup>25</sup> , średnia (SD) [mg/l]
	PLC	109	62 (56,9)	79 (72,5)	32,0 (7,8)	83 (76,1)	3,0 (1,0)	6,0 (1,9)	3,9 (2,5)	1,2 (1,3)	6,4 (10,5)

<sup>^</sup> Stężenie białka ostrej fazy o wysokiej wrażliwości (hsCRP)

<sup>#</sup>W ramach niniejszej analizy uwzględniono dane jedynie dla chorych z nr-axSpA (w badaniu mogli też uczestniczyć chorzy z r-axSpA, ale dane dla tych chorych nie są uwzględnione w analizie gdyż ta populacja nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy)

<sup>\*</sup>Jeden chory z grupy PLC miał wysokie stężenie CRP wynoszące 61,5 mg/l w tygodniu 0, co skutkowało zwiększeniem średniego stężenia CRP w tej grupie leczenia (maksymalne stężenie CRP wynosiło 32,3 dla IKS Q4W i 12,3 dla IKS Q2W);

<sup>\*\*</sup> Mediana (min – max)

<sup>#</sup>W ramach niniejszej analizy uwzględniono dane jedynie dla chorych z nr-axSpA (w badaniu mogli też uczestniczyć chorzy z r-axSpA, ale dane dla tych chorych nie są uwzględnione w analizie gdyż ta populacja nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy)

<sup>§</sup> W tygodniu 0., 2., i 4. chorzy przyjmowali dawkę nasycającą w postaci CER 400 mg

### 4.6.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia oraz utrata chorych

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
<p><i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>rozpoznana klinicznie nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa;</li> <li>spełnione kryteria kwalifikacyjne ASAS 2009;</li> <li>aktywna choroba zarówno w badaniu przesiewowym, jak i na początku badania wynik BASDAI i ocena całkowitego bólu pleców przez chorego <math>\geq 4</math> w skali NRS 0–10);</li> <li>co najmniej jeden objaw czynnego stanu zapalnego podczas badania przesiewowego na podstawie MR stawów krzyżowo-biodrowych i/lub białko C-reaktywne o wysokiej czułości (hsCRP) <math>&gt; \text{GGN}</math> (2,87 mg/l);</li> <li>niewystarczająca odpowiedź na <math>\geq 2</math> NLPZ lub nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania NLPZ;</li> <li>leczenie <math>\leq 1</math> bLMPCh (inhibitorem TNF lub inhibitorem IL-17) (było dozwolone u <math>\geq 20\%</math>, ale nie więcej niż 35% włączonych chorych, którzy musieli przerwać poprzednią terapię bLMPCh z powodu braku skuteczności (po <math>\geq 12</math> tygodni przy odpowiedniej dawce) lub nietolerancji (niezależnie od czasu trwania leczenia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>spełnienie radiologicznych kryteriów zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (opartych na centralnej ocenie zdjęć radiologicznych stawów krzyżowo-biodrowych przez dwóch radiologów i w razie konieczności 3 osoby oceniającej);</li> <li>zapalenie stawów z przyczyn innych niż osiowa spondyloartropatia w wywiadzie (w tym między innymi reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, mieszana choroba tkanki łącznej, toczeń rumieniowaty układowy, reaktywne zapalenie stawów, twardzina skóry, zapalenie wielomięśniowe lub zapalenie skórno-mięśniowe);</li> <li>stosowanie inhibitorów JAK w wywiadzie</li> </ul>	<p>Spośród 314 chorych zrandomizowanych do badania łącznie utracono 19 chorych (6,1%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w grupie UPA spośród 156 chorych utracono 11 (7,1%) chorych, w tym 4 (36,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (27,3%) chorych z powodu braku skuteczności terapii, 2 (18,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (9,1%) chorego z powodu logistycznych restrykcji związanych z COVID-19 oraz 1 (9,1%) chorego z innego powodu;</li> <li>w grupie PLC spośród 157 chorych utracono 7 (4,5%) chorych, w tym 3 (42,9%) z powodu braku skuteczności terapii, 2 (28,6%) z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, 1 (14,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (14,3%) z innego powodu;</li> </ul>	<p>AbbVie (North Chicago, IL, USA)</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
<p><b>PREVENT (Deodhar 2021)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.,</li> <li>rozpoznanie axSpA, spełniające kryteria klasyfikacyjne ASAS (IBP <math>\geq 6</math> miesięcy, początek choroby w wieku <math>&lt; 45</math> lat i z apalenie stawów krzyżowo-biodrowych w MRI z <math>\geq 1</math> SpA lub HLA-B27 dodatni z <math>\geq 2</math> cechami SpA);</li> <li>objawy stanu zapalnego tj. aktywne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MR podczas badania przesiewowego i/lub wyjściowe stężenie CRP <math>&gt; GGN</math>;</li> <li>w przypadku chorych leczonych wcześniej nie więcej niż jednym inhibitorem TNF: niewystarczająca odpowiedź, lub nietolerancja na leczenie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich;</li> <li>czynne stany zapalne inne niż ax-SpA, w tym zapalenie błony naczyniowej oka lub czynne zapalenie jelit (IBD);</li> <li>aktywne zakażenie lub proces nowotworowy widoczne w RTG klatki piersiowej ;</li> <li>aktywne zakażenie ogólnoustrojowe w czasie 2 tygodni przed randomizacją;</li> <li>w wywiadzie trwająca, przewlekła lub nawracająca choroba zakaźna lub zakażenia gruźlicą, wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C w czasie badania przesiewowego lub randomizacji;</li> <li>w wywiadzie choroba limfoproliferacyjna lub jakikolwiek nowotwór złośliwy dowolnego układu narządów w czasie ostatnich 5 lat;</li> <li>przyjmowanie leków biologicznych innych niż inhibitorów TNF w wywiadzie</li> </ul>	<p>Spośród 555 zrandomizowanych do badania chorych, utracono łącznie 74 (13,3%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy SEK 150 mg LD utracono 29 (15,7%) z 185 chorych: decyzja chorego/opiekuna (12 chorych), brak skuteczności (10 chorych), zdarzenia niepożądane (4 chorych), utrata z okresu obserwacji (1 chory), decyzja badacza (1 chory), naruszenie protokołu (1 chory);</li> <li>z grupy SEK 150 mg NL utracono 19 (10,3%) z 184 chorych: brak skuteczności (7 chorych), zdarzenia niepożądane (5 chorych), decyzja chorego/opiekuna (3 chorych), ciąża (2 chorych), utrata z okresu obserwacji (1 chory), decyzja badacza (1 chory);</li> <li>z grupy PLC utracono 26 (14,0%) z 186 chorych: brak skuteczności (11 chorych), decyzja chorego/opiekuna (9 chorych), zdarzenia niepożądane (3 chorych), decyzja badacza (2 chorych), utrata z okresu obserwacji (1 chory).</li> </ul>	<p>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
<p>COAST-X (Deodhar 2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA;</li> <li>leczenie z powodu axSpA przez <math>\geq 12</math> tygodni;</li> <li>aktywna choroba podczas badania przesiewowego i na początku badania (BASDAI <math>\geq 4</math> i wynik bólu kręgosłupa <math>\geq 4</math> w skali 0-10);</li> <li>nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja <math>\geq 2</math> NLPZ;</li> <li>objawy stanu zapalnego tj. aktywne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MR i/lub podwyższone stężenie CRP (tj. CRP <math>&gt; 5</math> mg/l)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich;</li> <li>przyjmowanie bLMPCh w wywiadzie;</li> </ul>	<p>Podczas pierwszych 16 tygodni spośród 303 zrandomizowanych chorych z badania utracono łącznie 13 (4,3%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w grupie IKS Q2W 4 (3,9%) z 102 chorych: wycofanie zgody przez uczestnika (2 chorych), utrata z okresu obserwacji (1 chory), zdarzenia niepożądane (1 chory);</li> <li>w grupie IKS Q4W 1 (1,0%) z 96 chorych z powodu wycofania zgody przez uczestnika;</li> <li>w grupie PLC 1 (1,0%) z 105 przed przyjęciem PLC z powodu wycofania zgody przez uczestnika oraz 7 (6,7%) z 104 chorych: wycofanie zgody przez uczestnika (5 chorych), zdarzenia niepożądane (2 chorych),</li> </ul> <p>Podczas otwartej fazy badania od 16. tygodnia utracono łącznie 25 (8,6%) z 290 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>spośród 42 chorych IKS Q2W <math>\rightarrow</math> IKS Q2W w otwartej fazie utracono 7 (16,7%): brak skuteczności (4 chorych), zdarzenia niepożądane (1 chory), wycofanie zgody przez uczestnika (1 chory), decyzja badacza (1 chory) oraz w</li> </ul>	<p>Eli Lilly and Company</p>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			<p>grupie, która nie zmieniała fazy badania spośród 56 chorych utracono 4 (7,1%) z powodu wycofania zgody przez uczestnika;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spośród 40 chorych IKS Q4W → IKS Q2W w otwartej fazie utracono 3 (7,5%) chorych: brak skuteczności (1 chory), wycofanie zgody przez uczestnika (1 chory), inne (1 chory) oraz w grupie 55 chorych, którzy nie zmieniali fazy badania utracono 3 (5,5%) chorych: zdarzenia niepożądane (1 chory), brak skuteczności (1 chory), wycofanie zgody przez uczestnika (1 chory);</li> <li>• spośród 62 chorych PLC → IKS Q2W w otwartej fazie utracono 7 (11,3%) chorych: zdarzenia niepożądane (3 chorych), brak skuteczności (2 chorych), wycofanie zgody przez uczestnika (2 chorych) oraz spośród 35 chorych, którzy nie zmieniali fazy badania utracono 1 (2,9%) chorego z powodu wycofania zgody przez uczestnika</li> </ul>	
C-axSpAnd (Deodhar 2019)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek ≥18 r.ż;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich</li> </ul>	<p>Spośród 317 zrandomizowanych chorych z badania utracono łącznie 31 (9,8%) chorych, w tym:</p>	UCB Pharma

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• udokumentowane rozpoznanie axSpA występującej u dorosłych, spełniające kryteria klasyfikacyjne ASAS;</li> <li>• obecność objawów trwających <math>\geq 12</math> miesięcy;</li> <li>• aktywna choroba podczas badania przesiewowego i na początku badania (BASDAI <math>\geq 4</math> i wynik bólu kręgosłupa <math>\geq 4</math> w skali 0-10) pomimo leczenia NBBM, w tym <math>\geq 2</math> NLPZ;</li> <li>• objawy stanu zapalnego tj. aktywne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MR podczas badania przesiewowego lub wyjściowe stężenie CRP <math>&gt; \text{GGN}</math> (10 mg/l)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie CER + NBBM 17 (10,7%) z 159 chorych: wycofanie zgody na udział w badaniu (5 chorych), inne (4 chorych), zdarzenia niepożądane (3 chorych), brak skuteczności (1 chory), naruszenie protokołu (1 chory) oraz spośród 20 chorych, którzy przeszli do otwartej fazy badania utracono 3 chorych: 2 wycofanie zgody na udział w badaniu (2 chorych), brak skuteczności (1 chory);</li> <li>• w grupie PLC + NBBM: 14 (8,9%) z 158 chorych: zdarzenia niepożądane (3 chorych), wycofanie zgody na udział w badaniu (3 chorych), naruszenie protokołu (1 chory), inne (1 chory) oraz spośród 96 chorych, którzy przeszli do otwartej fazy badania utracono 6 chorych: zdarzenia niepożądane (3 chorych), brak skuteczności (2 chorych), utrata z badania (1 chory)</li> </ul>	
<p><i>RAPID-axSpA (Landewe 2014)<sup>#</sup></i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż;</li> <li>• przewlekły ból pleców trwający <math>\geq 3</math> miesiące, spełniający kryteria ASAS dla axSpA;</li> <li>• aktywna, choroba (zdefiniowana jako zdefiniowana jako, BASDAI <math>\geq 4</math> i ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> w skali NRS 0-10;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłe lub nawracające zakażenie w wywiadzie;</li> <li>• ciężkie lub zagrażające życiu zakażenie (<math>&lt; 6</math> miesięcy przed rozpoczęciem badania, w tym pólpaiec);</li> </ul>	<p>Spośród 325 zrandomizowanych chorych z badania utracono łącznie 27 (8,3%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie CER 200 mg Q2W 6 (5,4%) ze 111 chorych: zdarzenia niepożądane (2 chorych), utrata z okresu</li> </ul>	<p>UCB Pharma</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<ul style="list-style-type: none"> <li>CRP &gt;GGN (7,9 mg/l) i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w MRI zgodnie z definicją ASAS/OMERACT;</li> <li>niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na <math>\geq 1</math> NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce w czasie <math>\geq 30</math> dni lub <math>\geq 2</math> NLPZ w czasie <math>\geq 2</math> tygodni każdy.</li> </ul> <p>Zgodnie z protokołem <math>\leq 40\%</math> chorych mogło otrzymywać inhibitor TNF &gt;3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia (&gt;28 dni dla etanerceptu), jeśli przerwali leczenie z powodów innych niż pierwotne niepowodzenie (np. niepowodzenie wtórne).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywne/wysokie ryzyko gruźlicy, wirusowego zapalenia wątroby typu B/C lub HIV;</li> <li>przyjmowanie CER lub &gt;2 innych leków biologicznych (&gt;1 inhibitor TNF) lub niepowodzenie w leczeniu inhibitorem TNF w wywiadzie;</li> <li>rozpoznanie całkowitego zeszywnienia kręgosłupa tzw. "bambusowy kręgosłup"</li> </ul>	<p>obserwacji (2 chorych), wycofanie zgody na udział w badaniu (2 chorych);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w grupie CER 400 mg Q4W 9 (8,4%) ze 107 chorych: zdarzenia niepożądane (3 chorych), brak skuteczności (3 chorych), naruszenie protokołu (1 chory) wycofanie zgody na udział w badaniu (1 chory), utrata z okresu obserwacji (1 chory);</li> <li>w grupie PLC 12 (11,2%) ze 107 chorych, w tym 10 (9,3%) chorych przed 16 tygodniem: naruszenie protokołu (5 chorych), zdarzenia niepożądane (2 chorych), brak skuteczności (1 chory), wycofanie zgody na udział w badaniu (1 chory), utrata z okresu obserwacji (1 chory); oraz po zmianie leczenia w 16 tyg. utracono:             <ul style="list-style-type: none"> <li>w grupie PLC <math>\rightarrow</math> CER 200 mg Q2W 1 (3,7%) z 27 chorych z powodu naruszenia protokołu;</li> <li>w grupie PLC <math>\rightarrow</math> CER 400 mg Q4W 1 (3,6%) z 28 chorych z powodu braku skuteczności</li> </ul> </li> </ul>	

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
<p><i>EMBARK (Dougados 2014)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż. i <math>&lt; 50</math> r.ż.;</li> <li>ax-SpA spełniająca kryteria ASAS;</li> <li>obecność objawów trwających <math>\geq 3</math> miesięcy i <math>&lt; 5</math> lat;</li> <li>aktywna choroba (zdefiniowana jako BASDAI <math>\geq 4</math>);</li> <li>przewlekły ból pleców z niewystarczającą odpowiedzią na <math>\geq 2</math> NLPZ przyjmowane oddzielnie przez łączny czas trwania <math>&gt; 4</math> tygodni;</li> <li>przyjmowanie NLPZ w stabilnej, optymalnie tolerowanej dawce przez <math>\geq 14</math> dni przed rozpoczęciem badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>radiograficzne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych jednostronne 3-4 stopnia lub dwustronne <math>\geq 2</math> stopnia zdefiniowane według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>przyjmowanie leków biologicznych w wywiadzie (innych niż w zapalnej chorobie jelit co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania)</li> <li>aktywne lub w wywiadzie (w czasie ostatnich 6 miesięcy) zapalenie błony naczyniowej oka lub zaostrzenie nieswoistego zapalenia jelit;</li> <li>przyjmowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) innych niż metotreksat, sulfasalazyna lub hydroksychlorochina w czasie 4 tygodni od wizyty początkowej;</li> <li>przyjmowanie prednizonu w dawce <math>&gt; 10</math> mg/dobę lub jego odpowiednika (lub ze zmianą dawki) lub przyjmowanie dostawowo, dożylnie, domięśniowo lub podskórnie kortykosteroidów w czasie 4 tygodni od wizyty początkowej</li> </ul>	<p>Podczas randomizowanej podwójnie zaślepionej fazy badania spośród 225 zrandomizowanych chorych z badania utracono łącznie 19<sup>26</sup> (8,4%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy ETA 6 (5,7%) z 106 chorych: zdarzenia niepożądane (3 chorych), inne tj. wycofanie zgody na udział w badaniu lub naruszenie protokołu (3 chorych)</li> <li>z grupy PLC 3 (2,8%) z 109 chorych: inne tj. . wycofanie zgody na udział w badaniu lub naruszenie protokołu (2 chorych), zdarzenia niepożądane (1 chory)</li> </ul> <p>1 (0,5%) z 206 chorych nie przeszedł do otwartej fazy badania.</p> <p>Podczas otwartej fazy badania utracono 7 (3,4%) spośród 205 chorych: inne tj. niespełnienie kryteriów włączenia, niewystarczająca odpowiedź kliniczna, utrata z okresu obserwacji, wycofanie zgody na</p>	<p>Pfizer Inc.</p>

<sup>26</sup> 10 chorych zostało wykluczonych ze zmodyfikowanej populacji ITT, ponieważ zostali błędnie zrandomizowani na podstawie radiogramów przesiewowych, a nie obrazów MRI. Ci chorzy nie spełniali kryteriów kwalifikacji do badania obrazowego ani do ramienia klinicznego w oparciu o aktualne kryteria klasyfikacji ASAS dla axSpA. Jeden z 10 chorych również nie otrzymał dawki badanego leku i dlatego został wykluczony z populacji bezpieczeństwa.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			udział w badaniu, naruszenie protokołu (6 chorych), zdarzenia niepożądane (1 chory)	

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

\* spośród 17 chorych z remisją w badaniu

---

## 4.6.2. Punkty końcowe

Zaprezentowano wszystkie punkty końcowe przedstawione w metaanalizie sieciowej. Informacje odnośnie sposobu ekstrakcji danych przedstawiono w rozdziale 6.

W ramach kryteriów PICOS wskazano punkty końcowe istotne klinicznie w rozpatrywanej jednostce chorobowej. Odpowiedź ASAS40 najczęściej stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach włączonych do analizy.

Ostatecznie w ramach NMA analizowano następujące punkty końcowe:

- częstość występowania odpowiedzi ASAS40;
- częstość występowania odpowiedzi ASAS20;
- częstość występowania BASDAI50;
- średnia zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych;
- średnia zmiana wyniku BASFI względem wartości początkowych;
- średnia zmiana wyniku oceny nasilenia bólu pleców przez chorego.

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

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

---

**Tabela 5.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do NMA**

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie (publikacje)	Definicja	Istotność kliniczna
ASAS40	SELECT-AXIS 2	<p>Odpowiedź ASAS40 zdefiniowano jako poprawę w aktywności choroby o <math>\geq 40\%</math> oraz bezwzględną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej o <math>\geq 2</math> jednostki (zakres 0–10 NRS) w co najmniej 3 z następujących 4 domen: ogólny wynik chorego (ogólna ocena chorego dotycząca aktywności choroby), punktacja bólu pleców, wynik funkcjonalności (wskaźnik BASFI) oraz punktacja zapalenia (średnia z pytania BASDAI 5 (nasilenie sztywności porannej) i pytanie 6 (czas trwania sztywności porannej)), bez pogorszenia w pozostałej domenie.</p> <p>W badaniu oceniano także częstość występowania częściowej remisji wg ASAS. Częściową remisję definiowano jako całkowity wynik <math>\leq 2</math> jednostki dla każdej z 4 domen zidentyfikowanych powyżej.</p> <p><u>Ocena odpowiedzi ASAS40 stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.</u></p>	<p>Im wyższa częstość występowania odpowiedzi ASAS tym większa skuteczność leczenia. W celu oceny odpowiedzi na leczenie stosuje się kryteria ASAS stworzone przez grupę roboczą ASAS. Kryteria odpowiedzi ASAS zostały opracowane w celu ustalenia jednolitego minimalnego podstawowego zestawu zmiennych do uwzględnienia we wszystkich projektach badawczych [CADTH 2020].</p>
	COAST-X	<p>Poprawa w aktywności choroby o <math>\geq 40\%</math> oraz bezwzględna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej o <math>\geq 2</math> jednostki (zakres 0–10) w co najmniej 3 z następujących 4 domen: ogólny wynik chorego (ogólna ocena chorego dotycząca aktywności choroby), punktacja bólu kręgosłupa (liczbowa ocena bólu kręgosłupa), wynik funkcjonalności (wskaźnik BASFI) oraz punktacja zapalenia (średnia z pytania BASDAI 5 (nasilenie sztywności porannej) i pytanie 6 (czas trwania sztywności porannej)), bez pogorszenia w pozostałej domenie.</p> <p><u>Ocena odpowiedzi ASAS40 stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.</u></p>	
	RAPID-axSpA	<p>Poprawa co najmniej 40% i bezwzględna poprawa o co najmniej dwie jednostki w skali NRS (0–10) w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z następujących czterech dziedzin, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie: ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ocena bólu pleców przez chorego, wskaźnik BASFI i stan zapalny zdefiniowany jako średnia z pytań BASDAI dotyczących nasilenia i czasu trwania sztywności porannej.</p> <p><u>Ocena odpowiedzi ASAS40 stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</u></p>	

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie (publikacje)	Definicja	Istotność kliniczna
	<i>C-axSpAnd</i>	ASAS40 definiowano jako poprawę o co najmniej 40% i całkowitą poprawę o co najmniej 2 jednostki (0-10 wg NRS) w co najmniej 3 z 4 domen (bez pogorszenia w żadnej domenie): ogólna ocena aktywności choroby wg chorego, ocena nasilenia bólu kręgosłupa, ocena funkcjonowania w skali BASFI i stanu zapalnego w skali BASDAI. <u>Ocena odpowiedzi ASAS40 stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</u>	
	<i>EMBARK</i>	Poprawa o $\geq 40\%$ i bezwzględną poprawę o $\geq 2$ jednostki (0-10-cm skala VAS) w $\geq 3$ z 4 domen (bez pogorszenia w pozostałej domenie: ogólna ocena chorego dotycząca aktywności choroby, ocena bólu (średnia z całkowitej i nocnej oceny bólu), funkcjonowanie (BASFI) i stan zapalny (średnia z 2 porannych wyników w skali BASDAI związanych ze sztywnością). <u>Ocena odpowiedzi ASAS40 stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy</u>	
	<i>PREVENT</i>	Poprawa o co najmniej 40% i o co najmniej 2 jednostki w skali 0-10 dla co najmniej 3 z 4 domen wg kryteriów odpowiedzi ASAS, bez pogorszenia w pozostałej domenie. <u>Ocena odpowiedzi ASAS40 stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy</u>	
ASAS20	<i>SELECT-AXIS 2</i>	Odpowiedź ASAS20 zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy w 14. tygodniu badania uzyskali poprawę o $\geq 20\%$ wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS.	
	<i>COAST-X</i>	Poprawa o $\geq 20\%$ i bezwzględna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej o $\geq 1$ jednostkę (zakres od 0 do 10) w $\geq 3$ z 4 głównych domen (ogólna ocena aktywności choroby wg chorego, ocena nasilenia bólu kręgosłupa, ocena funkcjonowania w skali BASFI i stanu zapalnego w skali BASDAI), bez pogorszenia w pozostałej domenie.	
	<i>RAPID-axSpA</i>	Poprawa o $\geq 20\%$ poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej 1 jednostkę (w skali NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z następujących czterech dziedzin, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie: ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ocena bólu kręgosłupa przez chorego (na skali NRS 0-10), wskaźnik BASFI i stan zapalny zdefiniowany jako średnia z pytań BASDAI dotyczących nasilenia i czasu trwania sztywności porannej [pytanie 5 i 6]	
	<i>EMBARK</i>	W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20.	



Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie (publikacje)	Definicja	Istotność kliniczna
	<i>PREVENT</i>	Poprawa o co najmniej 20% i o co najmniej 1 jednostkę w skali 0-10 dla co najmniej 3 z 4 domen wg kryteriów odpowiedzi ASAS, bez pogorszenia nie większego niż 20% i o jedną jednostkę w skali 0-10 dla pozostałej domeny.	
<b>BASDAI</b>	<i>SELECT-AXIS 2</i>	Odsetek chorych, u których odnotowano co najmniej 50% poprawę wyniku w skali BASDAI w stosunku do wartości wyjściowej.	Zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę. BASDAI jest najpowszechniejszą i szeroko stosowaną zwalidowaną miarą aktywności zapalnej. Najmniejsza istotna zmiana (MID) obejmuje zmianę wartości BASDAI zdefiniowanej jako dwie jednostki (w skali od zera do 10) BASDAI [CADTH 2020].
	<i>COAST-X</i>	W badaniu analizowano zmianę wyniku BASDAI względem wartości początkowych. Analizowano także odsetek chorych u których odnotowano co najmniej 50% poprawę wyniku BASDAI.	
	<i>RAPID-axSpA</i>	W badaniu analizowano zmianę wyniku BASDAI względem wartości początkowych. Analizowano także odsetek chorych u których odnotowano co najmniej 50% poprawę wyniku BASDAI.	
	<i>C-axSpAnd</i>	W badaniu analizowano zmianę wyniku BASDAI względem wartości początkowych.	
	<i>EMBARK</i>	W badaniu analizowano zmianę wyniku BASDAI względem wartości początkowych. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI50 definiowaną jako poprawa wyniku w skali BASDAI o 50%.	
	<i>PREVENT</i>	Redukcja średniego wyniku BASDAI o $\geq 50\%$	
<b>BASFI</b>	<i>SELECT-AXIS 2</i>	Oceniano zmianę wyniku w skali NRS (0–10) względem wartości początkowych.	Im wyższy wynik BASFI, tym większy stopień upośledzenia czynnościowego, zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę. Wskaźnik

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie (publikacje)	Definicja	Istotność kliniczna
	<i>COAST-X</i>		<p>BASFI jest jednym z czterech głównych składników kryteriów ASAS. BASFI to zwalidowany złożony instrument służący do samodzielnego stosowania przez chorego, szeroko wykorzystywany w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa do oceny sprawności fizycznej. Minimalna istotna różnica (MID) wynosi 0,6 jednostki na 10-jednostkowej skali [CADTH 2020].</p>
	<i>RAPID-axSpA</i>		
	<i>C-axSpAnd</i>		
	<i>EMBARK</i>	<p>W badaniu wynik w skali BASFI oceniano w oparciu o skalę 0-10 cm VAS.</p>	

### 4.6.3. Ocena jakości informacji

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę jakości badania *SELECT-AXIS 2* oraz ocenę wiarygodności randomizowanych badań włączonych do NMA według zaleceń Cochrane.

Ocenę wiarygodności badania *SELECT-AXIS 2* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 0.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu *SELECT-AXIS 2* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oraz wykluczeniem określono jako niskie. Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych zostało określone również jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *SELECT-AXIS 2* wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>SELECT-AXIS 2</i>	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Chorych przydzielano losowo do grup przyjmujących UPA lub PLC w stosunku 1:1	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem interaktywnego systemu na podstawie harmonogramu randomizacji wygenerowanego przez dział statystyczny sponsora ze stratyfikacją na podstawie stanu zapalnego stawów krzyżowo-biodrowych zobrażowanych za pomocą MR i badania przesiewowego statusu białka C-reaktywnego o wysokiej czułości oraz ekspozycji na bLMPCh .	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, badacz, personel ośrodka badawczego oraz sponsor badania byli zaślepieni pod względem przydziału chorych do grupy.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna	Ocena skuteczności na podstawie badania MRI wykonana była z	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>SELECT-AXIS 2</i>	
zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	zaślepieniem wyników niezależnie przez dwóch radiologów, a w przypadku rozbieżności oceny decyzję rozstrzygano z pomocą trzeciego radiologa.  Monitorowanie bezpieczeństwa było przeprowadzane w regularnych odstępach czasu w trakcie trwania badania przez niezależny zewnętrzny komitet monitorujący dane. Potencjalne zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz zakrzepowo-zatorowe były oceniane przez niezależną, zaślepioną komisję.	
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania oraz jego przyczyny zostały przedstawiona w badaniu.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników	Niskie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

Ogólnie jakość badań włączonych do analizy była wysoka. Ryzyko błędu systematycznego zostało dla większości kategorii zostało ocenione ogólnie jako niskie. Tam, gdzie ryzyko uznano za niejasne, wynikało to z braku informacji podanych we włączonych publikacjach.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA**

Badanie (publikacja)	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i chorych	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko
<i>SELECT-AXIS 2</i>							
<i>RAPID-axSpA</i>							
<i>C-axSpAnd</i>							
<i>EMBARK</i>							
<i>PREVENT</i>							
<i>COAST-X</i>							

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

## 5. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

### 5.1. Porównanie bezpośrednie

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.4 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR).

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

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

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

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.4 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy

dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 8.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

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

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

Przykładowo, jeśli dla punktu końcowego odpowiedź ASAS40 parametr OR wyniósłby 3,11 (95% CI: 1,68; 5,76), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych

---

leczonych ocenianą interwencją jest 3,11 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła dla tego punktu końcowego 0,26 (95% CI: 0,13; 0,40), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 26% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica między grupami jest istotna statystycznie.

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

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

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

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

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

---



## 5.2. Porównania pośrednie

### 5.2.1. Metaanaliza sieciowa

Do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej porównującej UPA z komparatorami w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK włączono badania randomizowane, które zostały poddane szczegółowej ocenie w rozdziale 4.6.

Na podstawie badań włączonych w przeglądzie systematycznym dokonano oceny wykonalności NMA. Przeanalizowano wyniki włączonych badań pod względem możliwości skonstruowania na ich podstawie sieci powiązań pomiędzy poszczególnymi ramionami w badaniach. Dokonano również analizy metodyki poszczególnych badań oraz charakterystyk początkowych chorych w nich uczestniczących. Postępowanie to miało na celu zidentyfikowanie różnic pomiędzy badaniami mogących mieć wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne. W ramach NMA przedstawiono dane ciągłe i dychotomiczne. Dane ciągłe obejmowały średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych w tygodniach 12-16 dla BASDAI, BASFI oraz nasilenia bólu pleców. W ramach dychotomicznych zmiennych analizowano odsetek chorych osiągających odpowiedź BASDAI50, ASAS40, ASAS20 i ASASPR w czasie 12-16 tygodni obserwacji. Dla wszystkich dostępnych wyników przetestowano zarówno model z efektem stałym (FE, ang. *fixed effects*), jak i losowym (RE, ang. *random effects*).

#### Imputacja danych i przyjęte założenia

W celu ekstrakcji danych z RCT dla NMA, dokonana została imputacja danych i założeń zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions* oraz *Corbett 2016*. Zgodnie z dokumentem *NICE Decision Support Unit Technical Support Document 2* (DSU TSD2) wartości dychotomiczne modelowano za pomocą funkcji ang. *binomial likelihood* oraz ang. *logit link* podczas gdy wyniki ciągłe modelowano za pomocą funkcji ang. *normal likelihood* i ang. *identity link*. Poniżej opis kluczowych założeń:

- w przypadku braku średniej i dostępie mediany wyniku (przy założeniu rozkładu normalnego danych) medianę traktowano jako średnią;
- w przypadku braku błędu standardowego (SE) oraz dostępności odchylenia standardowego (SD): SE obliczano na podstawie średniej SD przez podzielenie jego wartości przez pierwiastek kwadratowy z wielkości próby (N);

- w przypadku braku SE i SD oraz dostępności 95% przedziału ufności (CI): SE obliczano z 95% CI poprzez podzielenie szerokości przedziału (stosunek górnej granicy do dolnej granicy) przez wartość 3,92;
- w przypadku braku SE, SD i 95%CI oraz dostępności przedziału międzykwartylowego (IQR) (przy założeniu rozkładu normalnego danych) SD obliczano z IQR przy użyciu następującego wzoru, gdzie Q1 to dolny kwartył, a Q3 górny kwartył, a  $\sigma$  to SD.

W metaanalizie wykorzystano analizę metodą Bayesa. Stwierdzenie „istotność statystyczna” w niniejszej analizie nie jest stosowane do opisu wyników metaanalizy sieciowej. Przedział wiarygodności (ang. *credible interval*) jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności. Na jego podstawie możliwe jest wnioskowanie o istotności statystycznej oraz sile interwencji

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

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

Wszystkie imputacje danych i założenia zostały dokonane przed oceną wykonalności NMA. Powyższy opis zawiera jedynie ogólne założenia uwzględnione w metaanalizie sieciowej. Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w dołączonym dokumencie *NMA 2022*.

### 5.2.2. Porównanie pośrednie metodą Buchera

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera. W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność

---

wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki  $I^2$  w programie RevMan. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość  $I^2$  przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

---

## 6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badania *SELECT-AXIS 2* została przeprowadzona przez 2 analityków (██████████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 21.12);
- z badania *SELECT-AXIS 2* uwzględniano wyniki tylko dla fazy randomizowanej badania i dostępne wyniki z fazy przedłużonej tylko dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji<sup>27</sup>. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- w przypadku wyników dla fazy przedłużonej nie przedstawiono danych dla chorych, którzy zmienili terapię PLC na UPA;
- w przypadku parametrów ciągłych przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM) i wartość MD (różnica średnich) wraz z 95% CI (w przypadku braku parametru SD samodzielnie obliczano jedynie MD).
- w przypadku parametrów dychotomicznych samodzielnie obliczano OR (95% CI) oraz RD (95% CI) oraz tam gdzie to właściwe również parametru NNT/NNH. Informacje dotyczące istotności statystycznej pochodziły bezpośrednio z publikacji badania *SELECT-AXIS 2*.

Szczegółowy opis punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 21.5.1.

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Rinvoq®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 4.5;

<sup>27</sup> W ramach NMA uwzględniono także wyniki dla UPA dla 14 tygodni obserwacji

- 
- wyniki NMA przedstawiono dla porównania UPA vs komparatory (ETA, CER, IKS, SEK);
  - ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 21.12);
  - uwzględniano wyniki dla następujących okresów obserwacji z fazy randomizowanej, kontrolowanej PLC: 14 tygodni w przypadku UPA (dostępne opublikowane dane) i 12-16 tygodni w przypadku komparatorów (zgodnie z ChPL);
  - jako grupę uwzględnianą w analizach dla każdej z interwencji rozpatrywano tę grupę chorych, których ścieżka leczenia jest zgodna z zapisami ChPL odpowiednio każdego z analizowanych produktów leczniczych.
-

---

## 7. Ocena skuteczności UPA względem CER, ETA, IKS oraz SEK na podstawie NMA

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących UPA z komparatorami, zdecydowano o wykorzystaniu wyników skuteczności uzyskanych w NMA.

Wyniki metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę zostały zaprezentowane dla porównania UPA względem CER, ETA, IKS oraz SEK.

Wyniki analizowano dla 14 tygodni okresu obserwacji dla UPA oraz 12-16 tygodni obserwacji dla komparatorów. Horyzont ten odpowiada określonemu w *Programie lekowym B.82* i w ChPL analizowanych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektów należy rozważyć przerwanie terapii. Dane dla schematów dawkowania CER (tj. CER 200 mg Q2W i CER 400 mg Q4W) analizowano oddzielnie [NMA 2022]. W ramach NMA nie analizowano danych w podgrupach [NMA 2022].

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

- częstość występowania odpowiedzi BASDAI50;
- częstość występowania odpowiedzi ASAS40;
- częstość występowania odpowiedzi ASAS20;
- częściowa remisja ASAS (ASASPR);
- średnia zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych;
- średnia zmiana wyniku BASFI względem wartości początkowych
- średnia zmiana wyniku oceny nasilenia bólu pleców przez chorego.

Dane wejściowe wykorzystane w przeprowadzonej metaanalizie sieciowej Wnioskodawcy przedstawiono w formie tabelarycznej w załączniku w rozdziale 21.6. Nie opracowywano ich interpretacji, gdyż nie stanowią one co do zasady wyników analizy.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki NMA dla poszczególnych punktów końcowych wraz z ich omówieniem.

---

## 7.1. Odpowiedź BASDAI50

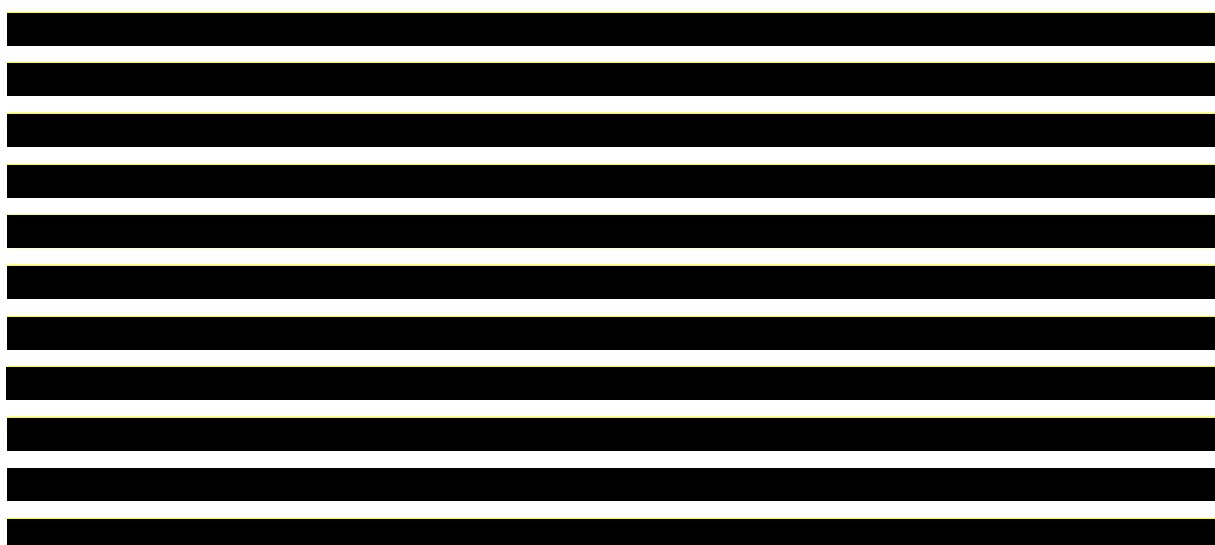


W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 9.**  
**Wyniki NMA dla odpowiedzi BASDAI50 w postaci OR [mediana (95% CrI)]**

Interwencja	PLC	CER 200 mg	CER 400 mg	ETA 50 mg QW	IKS 80 mg Q4W	SEK LD 150 mg
Model efektów stałych (FE)						
UPA 15 mg						
Model efektów zmiennych (RE)						
UPA 15 mg						

## 7.2. Odpowiedź ASAS40



W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 10.**  
**Wyniki NMA dla odpowiedzi ASAS40 w postaci OR [mediana (95% CrI)]**

Interwencja	PLC	CER 200 mg	CER 400 mg	ETA 50 mg QW	IKS 80 mg Q4W	SEK LD 150 mg
Model efektów stałych (FE)						
UPA 15 mg						
Model efektów zmiennych (RE)						
UPA 15 mg						

### 7.3. Odpowiedź ASAS20

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 11.**  
**Wyniki NMA dla odpowiedzi ASAS20 w postaci OR [mediana (95% CrI)]**

Interwencja	PLC	CER 200 mg	CER 400 mg	ETA 50 mg QW	IKS 80 mg Q4W	SEK LD 150 mg
Model efektów stałych (FE)						
UPA 15 mg						
Model efektów zmiennych (RE)						
UPA 15 mg						



## 7.4. Częściowa remisja ASAS (ASASPR)



W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 12.**

**Wyniki NMA dla odpowiedzi ASASPR w postaci OR [mediana (95% CrI)]**

Interwencja	PLC	CER 200 mg	CER 400 mg	ETA 50 mg QW	IKS 80 mg Q4W	SEK LD 150 mg
Model efektów stałych (FE)						
UPA 15 mg						
Model efektów zmiennych (RE)						
UPA 15 mg						

## 7.5. Zmiana wyniku BASDAI



W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 13.**

**Wyniki NMA dla zmiany wyniku BASDAI względem wartości początkowej w postaci różnicy [mediana (95% CrI)]**

Interwencja	PLC	CER 200 mg	CER 400 mg	ETA 50 mg QW	IKS 80 mg Q4W	SEK LD 150 mg
Model efektów stałych (FE)						
UPA 15 mg						
Model efektów zmiennych (RE)						
UPA 15 mg						

## 7.6. Zmiana wyniku BASFI

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 14.**

**Wyniki NMA dla zmiany wyniku BASFI względem wartości początkowej w postaci różnicy [mediana (95% CrI)]**

Interwencja	PLC	CER 200 mg	CER 400 mg	ETA 50 mg QW	IKS 80 mg Q4W	SEK LD 150 mg
Model efektów stałych (FE)						
UPA 15 mg						
Model efektów zmiennych (RE)						

Interwencja	PLC	CER 200 mg	CER 400 mg	ETA 50 mg QW	IKS 80 mg Q4W	SEK LD 150 mg
UPA 15 mg						

## 7.7. Nasilenie bólu pleców w ocenie chorego



W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 15.**  
Wyniki NMA dla nasilenia bólu pleców w ocenie chorego w postaci w postaci różnicy [mediana (95% CrI)]

Interwencja	PLC	CER 200 mg	CER 400 mg	ETA 50 mg QW	IKS 80 mg Q4W	SEK LD 150 mg
Model efektów stałych (FE)						
UPA 15 mg						
Model efektów zmiennych (RE)						
UPA 15 mg						

## 8. Ocena skuteczności UPA względem CER, ETA, IKS oraz SEK na podstawie porównania pośredniego metodą Buchera

W celu przeprowadzenia jak najwnikliwszej analizy porównawczej UPA i komparatorów zdecydowano również o wykonaniu porównania pośredniego metodą Buchera.

W ramach tego porównania analizowano dwa najważniejsze punkty końcowe, tj:

- BASDAI50 oraz
- ASAS40.

BASDAI50 jest punktem końcowym wskazanym w *Programie lekowym B.82*, służącym ocenie adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Z kolei ASAS40 jest pierwszorzędnym punktem końcowym w większości analizowanych badań.

Odstąpiono od wykonania porównania pośredniego dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem. Ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach (różnice są przyczyną braku homogeniczności ramion PLC – różna ekspozycja na lek może skutkować fałszywymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa). W ramach porównania przeanalizowano wyniki osobno dla wszystkich odnalezionych badań dla komparatorów, tj.:

- dla CER: *RAPID-axSpA (Landewe 2014)*. oraz *C-axSpAnd (Deodhar 2019 i Maksymowych 2021)*;
- dla ETA: *EMBARC (Dougados 2014)*;
- dla SEK: *PREVENT (Deodhar 2021)*;
- dla IKS: *COAST-X (Deodhar 2020)*.

Analizowano wyłącznie wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 12-16 tygodni, co wynika z dostępności wyników dla UPA w analogicznym okresie obserwacji. W celu przygotowania porównań z CER konieczne było w pierwszym etapie wykonanie metaanalizy wyników z dwóch badań *RAPID-axSpA* oraz *C-axSpAnd*. Metaanalizę tą przedstawiono w rozdziale 21.8.

W związku z dostępnością wyników badania *SELECT-AXIS 2* dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie, w ramach uzupełnienia analiz przygotowano również porównanie pośrednie metodą Buchera dla danych długookresowych.

Pierwszym etapem prac była analiza wykonalności przeprowadzenia porównania pośredniego dla maksymalnego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie dla UPA na podstawie wyników badania *SELECT-AXIS 2* i komparatorów – na podstawie badań wykorzystanych również w porównaniu dla okresu obserwacji wynoszącego 12-16 tygodni. W wyniku tej analizy wykazano, że:

- 1) nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego UPA vs ETA, ze względu na brak wyników w czasie 52 tygodni w badaniu *EMBARK*;
- 2) nie jest zasadne przeprowadzenie porównania pośredniego dla UPA vs CER ze względu na:
  - a. brak wyników w czasie 52 tygodni w badaniu *RAPID-axSpA*;
  - b. dużą utratę (61%) chorych z grupy PLC przed ukończeniem 52 tygodni leczenia w badaniu *C-axSpAnd*. Chorzy ci rozpoczęli leczenie CER lub innym lekiem biologicznym. Tak duża utrata chorych z grupy kontrolnej w jednym z badań rozważanych pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego generuje wysokie ryzyko uzyskania niewiarygodnych wyników dla UPA względem CER.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziałach poniżej

## 8.1. Porównanie pośrednie UPA vs inhibitory IL-17

### 8.1.1. Porównanie pośrednie UPA vs SEK

Wyniki porównań pośrednich dla UPA względem SEK wskazują na porównywalną skuteczność analizowanej interwencji i komparatora w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych BASDAI50 oraz ASAS40 w czasie 14-16 tygodni. Po uzupełnieniu danych o informacje po 52 tygodniach wyniki porównań pośrednich również wskazują na porównywalną skuteczność analizowanej interwencji i komparatorów w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych BASDAI50 oraz ASAS40.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki

**Tabela 16.**  
**Wyniki porównania pośredniego UPA vs SEK– BASDAI50 i ASAS40**

Punkt końcowy	Badanie <i>SELECT AXIS-2</i>					Badanie <i>PREVENT</i>					Wynik porównania pośredniego	
	UPA		PLC		OR/RD (95% CI)	SEK LD 150 mg		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
<b>14-16 tyg.</b>												
BASDAI50	66 (42,3)	156	35 (22,1)	157	2,56 (1,56; 4,18)	69 (37,3)	185	39 (21,0)	186	2,24 (1,41; 3,56)	1,14 (0,58; 2,25)	NIE
										0,20 (0,10; 0,30)		
ASAS40	70 (44,9)	156	35 (22,5)	157	2,84 (1,74; 4,63)	74 (40,0)	185	52 (28,0)	186	1,72 (1,11; 2,65)	1,65 (0,86; 3,18)	NIE
										0,23 (0,12; 0,33)		
<b>52 tyg.</b>												
BASDAI50	87 (55,8)	156	63 (40,1)	157	1,88 (1,20; 2,95)	57 (30,8)	185	37 (19,9)	186	1,79 (1,11; 2,89)	1,05 (0,54; 2,03)	NIE
										0,16 (0,05; 0,27)		
ASAS40	98 (62,8)	156	68 (43,3)	157	2,21 (1,41; 3,48)	62 (33,5)	185	36 (19,4)	186	2,10 (1,31; 3,38)	1,05 (0,55; 2,03)	NIE
										0,20 (0,09; 0,30)		

---

### 8.1.2. Porównanie pośrednie UPA vs IKS

Wyniki porównań pośrednich dla UPA względem IKS wskazują na porównywalną skuteczność analizowanej interwencji i komparatora w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych BASDAI50 oraz ASAS40 w czasie 14-16 tygodni. Po uzupełnieniu danych o informacje po 52 tygodniach wyniki porównań pośrednich wskazują na porównywalną skuteczność analizowanej interwencji i komparatorów w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych ASAS40. Ze względu na brak wyników dla BASDAI50 w badaniu *COAST-X* nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla tego punktu końcowego.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki

**Tabela 17.**  
**Wyniki porównania pośredniego UPA vs IKS – BASDAI50 i ASAS40**

Punkt końcowy	Badanie <i>SELECT AXIS-2</i>					Badanie <i>COAST-X</i>				Wynik porównania pośredniego		
	UPA		PLC		OR/RD (95% CI)	IKS Q4W		PLC		OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
<b>14-16 tyg.</b>												
BASDAI50	66 (42,3)	156	35 (22,1)	157	2,56 (1,56; 4,18)	30 (31,3)	96	15 (14,3)	105	2,73 (1,36; 5,47)	0,94 (0,40; 2,20)	NIE
					0,20 (0,10; 0,30)					0,17 (0,06; 0,28)	0,03 (-0,12; 0,18)	
ASAS40	70 (44,9)	156	35 (22,5)	157	2,84 (1,74; 4,63)	34 (35,4)	96	20 (19,0)	105	2,33 (1,23; 4,43)	1,22 (0,54; 2,73)	NIE
					0,23 (0,12; 0,33)					0,16 (0,04; 0,29)	0,07 (-0,09; 0,23)	
<b>52 tyg.</b>												
BASDAI50	87 (55,8)	156	63 (40,1)	157	1,88 (1,20; 2,95)	b/d	96	b/d	105	n/o	n/o	n/o
					0,16 (0,05; 0,27)					n/o	n/o	
ASAS40	98 (62,8)	156	68 (43,3)	157	2,21 (1,41; 3,48)	29 (30,2)	96	14 (13,3)	105	2,81 (1,38; 5,73)	0,79 (0,34; 1,83)	NIE
					0,20 (0,09; 0,30)					0,17 (0,06; 0,28)	0,03 (-0,12; 0,18)	



---

## **8.2. Porównanie pośrednie UPA vs inhibitory TNF-alfa**

Przeprowadzono porównanie metodą Buchera dla okresu obserwacji wynoszącego 12-16 tygodni. Porównanie dla dłuższego okresu obserwacji nie było możliwe. Przyczyny wskazano w rozdziale 8.

### **8.2.1. Porównanie pośrednie UPA vs CER**

W celu przygotowania porównania pośredniego UPA vs CER w pierwszej kolejności wykonano metaanalizę badań dla CER. Wyniki metaanaliz przedstawiono w rozdziale 21.8.

Następnie, wykorzystując wyniki porównania UPA vs PLC i metaanaliz CER vs PL przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera. Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami UPA i CER, niezależnie od dawki CER.

Poniższe tabele zawierają szczegółowe wyniki

---

**Tabela 18.**  
**Wyniki porównania pośredniego UPA vs CER 200 – BASDAI50 i ASAS40**

Punkt końcowy	Badanie SELECT AXIS-2					MA badań C-axSpAnd i RAPID-axSpA					Wynik porównania pośredniego	
	UPA		PLC		OR/RD (95% CI)	CER 200 Q2W		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
14-16 tyg.												
BASDAI50	66 (42,3)	156	35 (22,1)	157	2,56 (1,56; 4,18)	91 (44,4)	205	31 (14,9)	208	4,58 (2,86; 7,34)	0,56 (0,28; 1,11)	NIE
								0,20 (0,10; 0,30)				
ASAS40	70 (44,9)	156	35 (22,5)	157	2,84 (1,74; 4,63)	98 (47,8)	205	26 (12,5)	208	6,43 (3,92; 10,55)	0,44 (0,22; 0,89)	NIE
								0,23 (0,12; 0,33)				

**Tabela 19.**  
**Wyniki porównania pośredniego UPA vs CER 400 – BASDAI50 i ASAS40**

Punkt końcowy	Badanie SELECT AXIS-2					MA badań C-axSpAnd i RAPID-axSpA					Wynik porównania pośredniego	
	UPA		PLC		OR/RD (95% CI)	CER 400		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
14-16 tyg.												
BASDAI50	66 (42,3)	156	35 (22,1)	157	2,56 (1,56; 4,18)	24 (47,1)	51	8 (16,0)	50	4,67 (1,83; 11,89)	0,55 (0,19; 1,58)	NIE

Punkt końcowy	Badanie <i>SELECT AXIS-2</i>					MA badań <i>C-axSpAnd</i> i <i>RAPID-axSpA</i>					Wynik porównania pośredniego	
	UPA		PLC		OR/RD (95% CI)	CER 400		PLC		OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
					0,20 (0,10; 0,30)					0,31 (0,14; 0,48)	-0,11 (-0,31; 0,09)	
ASAS40	70 (44,9)		35 (22,5)		2,84 (1,74; 4,63)	24 (47,1)		8 (16,0)		4,67 (1,83; 11,89)	0,61 (0,21; 1,75)	NIE
					0,23 (0,12; 0,33)					0,31 (0,14; 0,48)	-0,08 (-0,28; 0,12)	

## 8.2.2. Porównanie pośrednie UPA vs ETA

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy UPA a ETA.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
Wyniki porównania pośredniego UPA vs ETA – BASDAI50 i ASAS40

Punkt końcowy	Badanie <i>SELECT AXIS-2</i>					Badanie <i>EMBARK</i>					Wynik porównania pośredniego	
	UPA		PLC		OR/RD (95% CI)	ETA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
12-14 tyg.												
BASDAI50	66 (42,3)	156	35 (22,1)	157	2,56 (1,56; 4,18)	46 (43,8)	105	26 (23,9)	109	2,49 (1,39; 4,47)	1,03 (0,48; 2,21)	NIE
					0,20 (0,10; 0,30)					0,20 (0,08; 0,32)	0,00 (-0,16; 0,16)	
ASAS40	70 (44,9)	156	35 (22,5)	157	2,84 (1,74; 4,63)	35 (33,3)	105	16 (14,8)	108	2,88 (1,47; 5,61)	0,99 (0,43; 2,26)	NIE
					0,23 (0,12; 0,33)					0,19 (0,07; 0,30)	0,04 (-0,12; 0,20)	

## 9. Ocena skuteczności UPA względem PLC na podstawie badania *SELECT-AXIS 2*

Oprócz wyników NMA wykonanej w celu porównania interwencji badanej z komparatorami w raporcie uwzględniono wyniki badania *SELECT-AXIS 2*.

Skuteczność UPA względem PLC<sup>28</sup> została oceniona na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *SELECT-AXIS 2* (publikacja *Deodhar 2022*). W obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające, tj. ksLMPCh lub doustne glikokortykoidy, leki przeciwbólowe i NLPZ). W raporcie uwzględniono także dane przedstawione w dokumencie *EMA 2022*.

W ramach uzupełnienia raportu uwzględniono nowe źródła danych (odnalezione po dniu złożenia wniosku):

- abstrakt konferencyjny do badania *SELECT-AXIS 2* (publikacja *ab. konf. Van den Bosch 2023*)
- publikację do badania *SELECT-AXIS 2* (*Kiltz 2023*).

Abstrakt konferencyjny zawiera wyniki długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA vs PLC. Z kolei publikacji *Kiltz 2023* zamieszczone są dane dotyczące jakości życia i produktywności chorych.

Skuteczność upadacytynibu względem placebo została oceniona względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie wg ASAS;
- aktywność choroby wg ASDAS;
- aktywność choroby wg BASDAI;
- wynik wg BASFI i BASMI;
- wynik wg MRI SPARCC;

---

<sup>28</sup> W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające (BSC) w postaci ksLMPCh lub doustne glikokortykoidy, leki przeciwbólowe i NLPZ. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla UPA±BSC vs PLC±BSC

---

- wynik wg MASES;
- ocena jakości życia wg formularzy ASQoL, SF-36 PCS, ASAS HI oraz WPAI.

Analizowano dane dla fazy randomizowanej, podwójnie zaślepionej (14 tygodni i 24 tygodnie oraz dane długookresowe do 52 tygodni).

Wyniki uzyskane dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

## 9.1. ASAS

### 9.1.1. Odpowiedź ASAS 40

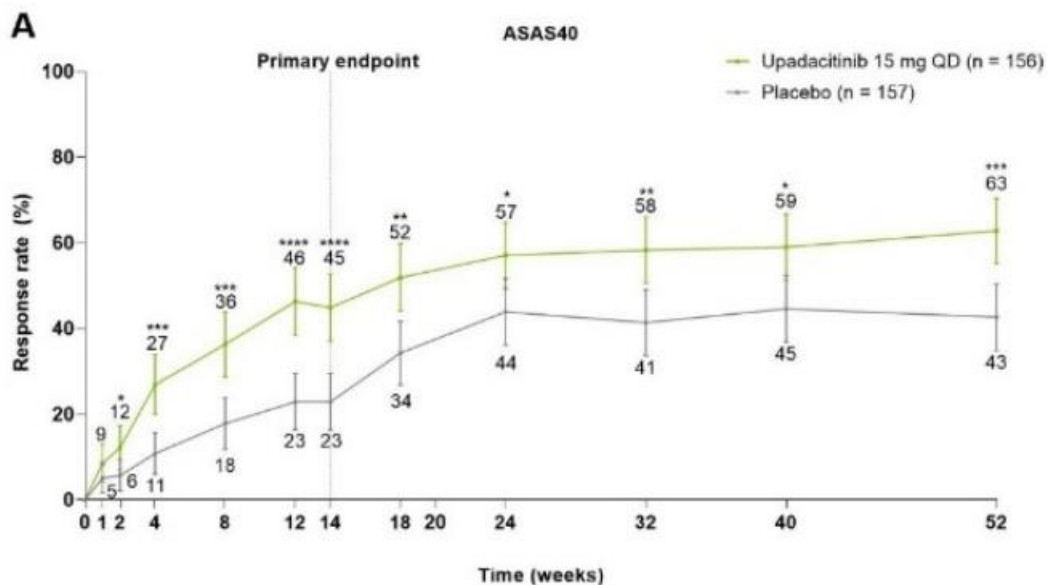
Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *SELECT-AXIS 2* był odsetek chorych osiągających 40% poprawę aktywności choroby wg ASAS (ASAS40) w 14. tygodniu leczenia. W grupie UPA 44,9% chorych uzyskało pierwszorzędowy punkt końcowy, natomiast w grupie PLC o połowę mniej (22,5%). Zaobserwowana różnica między grupami jest istotna statystycznie, a niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Na poniższym wykresie można zauważyć, iż istotną statycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy badanej) w odniesieniu do odpowiedzi ASAS40 obserwowano już od 2. tygodnia badania ( $p < 0,05$ ), co świadczy o bardzo szybkim początku uzyskiwania odpowiedzi przez chorych poddanych terapii UPA.

Analiza wyników w czasie 24 i 52 tygodni wskazuje na wzrost odsetków chorych leczonych UPA uzyskujących odpowiedź ASAS40 w czasie. Różnica pomiędzy grupami w tych okresach obserwacji była również istotna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji. Uzyskane wyniki świadczą również o tym, że uzyskany przez chorych korzystny efekt zdrowotny był trwały.

Dane zaprezentowano na rysunku i w tabeli poniżej.

**Rysunek 4.**  
**Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w badaniu SELECT-AXIS 2**



Odpowiedź ASAS40 oceniano również w podgrupach na podstawie wcześniejszego stosowania bLMPCh oraz ekspozycji na inhibitory TNF i inhibitory IL-17, a także na podstawie wyniku obrazowania MR i badania przesiewowego statusu białka hsCRP.

Analizy w podgrupach dla odpowiedzi ASAS40 wykazały konsekwentnie lepszą odpowiedź na UPA w porównaniu do PLC w 14. tygodniu w podgrupach chorych, nieleczonych wcześniej bLMPCh, oraz chorych z niewystarczającą odpowiedzią na bLMPCh, inhibitory TNF i inhibitory IL-17 oraz w podgrupach chorych w oparciu o zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MR i badanie przesiewowe statusu białka hsCRP. Autorzy badania nie obliczali różnicy pomiędzy podgrupami chorych w związku z tym również odstąpiono od tego typu obliczeń. Wyniki zaprezentowano w załączniku 21.10.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 21.**  
**Częstość występowania odpowiedzi ASAS40**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź ASAS40</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	70 (44,9)	156	35 (22,5)	157	2,84 (1,74; 4,63)	0,23 (0,12; 0,33)	5 (4; 9)	TAK p<0,0001
<i>SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)</i>	24 tyg.	105 (56,8)***		82 (44,1)***		1,88 (1,19; 2,98)	0,15 (0,04; 0,26)	6 (3; 25)	TAK p<0,05
<i>SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)</i>	52 tyg.	98 (62,8)***		68 (43,3)***		2,21 (1,41; 3,48)	0,20 (0,09; 0,30)	5 (4; 12)	TAK p<0,001

\*Wartości obliczone samodzielnie

\*\*IS podana przez autorów publikacji

\*\*\*obliczone na podstawie odsetków podanych przez autorów publikacji

### 9.1.2. Odpowiedź ASAS 20 i częściowa remisja (ASASPR)

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano w 14. tygodniu częstość występowania odpowiedzi ASAS20. Odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź ASAS20 w tygodniu 14., był również istotnie statystycznie wyższy u chorych stosujących UPA (66,7%) w porównaniu z PLC (43,8%), a niska wartość parametru NNT (5) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Oceniano również częściową remisję ASAS, która została zaobserwowana u 18,6% chorych w grupie UPA i u 7,6% chorych w grupie PLC.

Analiza wyników w czasie 52 tygodni wskazuje na wzrost odsetków chorych leczonych UPA uzyskujących odpowiedź ASAS w czasie. Różnica pomiędzy grupami w tym okresie obserwacji była również istotna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji. Uzyskane wyniki świadczą również o tym, że uzyskany przez chorych korzystny efekt zdrowotny był trwały.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.



**Tabela 22.**  
**Częstość występowania odpowiedzi ASAS**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź ASAS20</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	104 (66,7)	156	68 (43,8)	157	2,62 (1,65; 4,14)	0,23 (0,13; 0,34)	5 (3; 8)	TAK p<0,0001
<i>SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)</i>	52 tyg.	108 (69,2)***		82 (52,2)***		2,06 (1,30; 3,27)	0,17 (0,06; 0,28)	6 (4; 17)	TAK p<0,01
<b>Częściowa remisja ASAS<sup>29</sup></b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	29 (18,6)	156	12 (7,6)	157	2,76 (1,35; 5,63)	0,11 (0,04; 0,18)	10 (6; 25)	TAK p=0,0035
<i>SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)</i>	52 tyg.	55 (35,3)***		28 (17,8)***		2,51 (1,49; 4,24)	0,17 (0,08; 0,27)	6 (4; 13)	TAK p<0,001

\*Wartości obliczone samodzielnie

\*\*IS podana przez autorów publikacji

\*\*\*obliczone na podstawie odsetków podanych przez autorów publikacji

<sup>29</sup>Częściową remisję definiowano jako całkowity wynik ≤2 jednostki dla każdej z 4 domen zidentyfikowanych powyżej: ogólny wynik chorego (ogólna ocena chorego dotycząca aktywności choroby), punktacja bólu pleców, wynik funkcjonalności (wskaźnik BASFI) oraz punktacja zapalenia (średnia z pytania BASDAI 5 (nasilenie sztywności porannej) i pytanie 6 (czas trwania sztywności porannej)), bez pogorszenia w pozostałej domenie.

### 9.1.3. Zmiana wartości komponentów ASAS

Ogólna zmiana oceny ASAS w 14 tygodniu badania wg chorego względem wartości początkowych dla grupy UPA wynosiła -3,26 pkt a dla grupy PLC -1,48 pkt. Dodatkowo zmiana nasilenia bólu kręgosłupa oraz zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy względem wartości początkowych również były bardziej zauważalne w grupie UPA niż w PLC i wynosiły odpowiednio -2,91 i -2,96 w grupie UPA oraz -2,00 i -1,84 w grupie PLC. Niższa wartość w skali ASDAS wskazuje na skuteczniejsze leczenie. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

W 52. tygodniu obserwowano dalsze obniżenie się wyniku we wszystkich 3 skalach. Ogólna zmiana oceny ASAS, zmiana nasilenia bólu kręgosłupa oraz zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy względem wartości początkowych były bardziej zauważalne w grupie UPA niż w PLC. Jednak różnica była istotna statystycznie jedynie dla zmiany nasilenia bólu kręgosłupa, różnice między grupami w pozostałych przypadkach nie były istotne statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

**Tabela 23.**  
**Zmiana wartości komponentów ASAS względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		MD* (95% CI)	IS*
		LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
<b>Zmiana oceny ASAS ogółem względem wartości początkowych w ocenie chorego</b>							
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	-3,26 (b/d)	150	-1,48 (b/d)	154	-1,78 (-2,56; -1,00)	TAK; p<0,0001*
<i>SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)</i>	52 tyg.	-4,2 (b/d)	151	-3,7 (b/d)	154	b/d	NIE
<b>Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa względem wartości początkowych</b>							
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	-2,91 (b/d)	154	-2,00 (b/d)	156	-0,92 (-1,42; -0,41)	TAK; p=0,0004*
<i>SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)</i>	52 tyg.	-4,2 (b/d)	154	-3,5 (b/d)	156	b/d	TAK p<0,05

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		MD* (95% CI)	IS*
		LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
<b>Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy</b>							
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	-2,96 (b/d)	151	-1,84 (b/d)	154	-1,12 (-1,68; -0,55)	TAK; p=0,0001*
<i>SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)</i>	52 tyg.	-4,2 (b/d)	152	-3,6 (b/d)	154	b/d	NIE

\*Wartość MD oraz p-wartość podana przez autorów publikacji

## 9.2. ASDAS

### 9.2.1. Odpowiedź ASDAS

Odpowiedź w skali ASDAS <2,1 pkt., co oznacza niską aktywność choroby w 14. tygodniu obserwacji uzyskało 42,3% chorych z grupy UPA i ponad dwukrotnie mniej w grupie PLC (18,3%). Różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT wynosząca 5 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

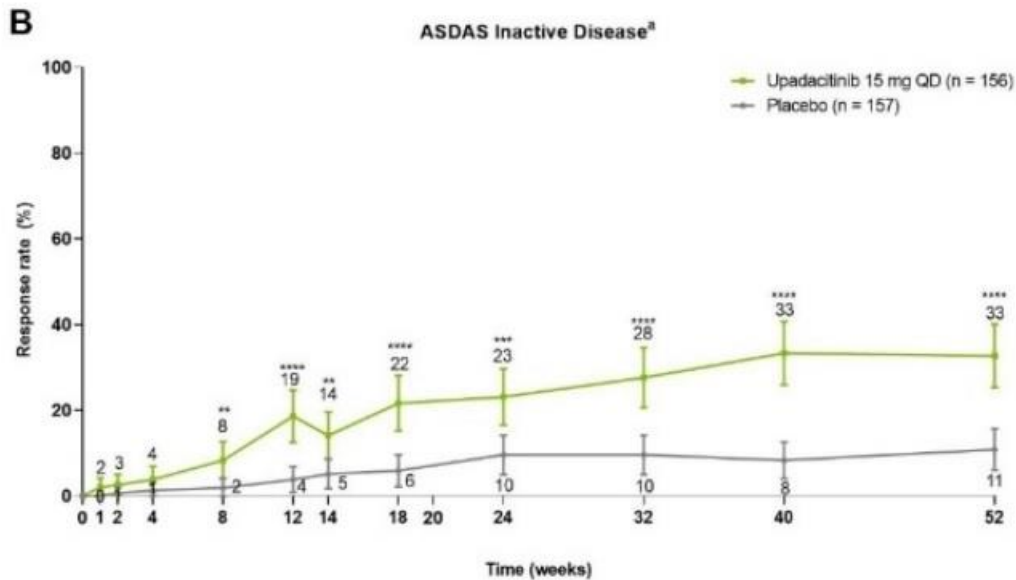
Na poniższym wykresie można zauważyć, iż istotną statycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy badanej) w odniesieniu do częstości występowania niskiej aktywności choroby obserwowano już od 2. tygodnia badania (p<0,05) co świadczy o wysokiej skuteczności terapii UPA, która jest możliwa do uzyskania w bardzo krótkim czasie.

Co więcej, wyniki wskazują na stały wzrost odsetków chorych, u których odnotowano odpowiedź ASDAS <2,1 w czasie. Świadczy to o wysokiej, długookresowej skuteczności analizowanej interwencji.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabeli.

**Rysunek 5.**

**Częstość występowania odpowiedzi ASDAS <2,1 w badaniu SELECT-AXIS 2**



Ponadto odpowiedź ASDAS <1,3 pkt świadcząca o braku aktywności choroby uzyskało 14,1% chorych stosujących UPA oraz ponad dwukrotnie mniej chorych w grupie PLC (5,2 %). Różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Warto podkreślić, iż w czasie 52 tygodni, odsetek chorych, u których stwierdzono brak aktywności choroby w grupie UPA wzrósł od 14 tygodnia ponad dwukrotnie. Porównanie wyników UPA względem PLC wskazuje na znamienne statystycznie, wyższą skuteczność analizowanej interwencji i wysoką skuteczność długoterminowej terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 24.**  
**Częstość występowania odpowiedzi ASDAS**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź ASDAS &lt;2,1 (niska aktywność choroby)</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	66 (42,3)	156	29 (18,3)	157	3,24 (1,94; 5,41)	0,24 (0,14; 0,34)	5 (3; 8)	TAK p<0,0001
<i>SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)</i>	52 tyg.	87 (55,8)***		52 (33,1)***		2,55 (1,61; 4,03)	0,23 (0,12; 0,33)	5 (4; 9)	TAK p<0,0001
<b>Odpowiedź ASDAS &lt;1,3 (nieaktywna choroba)</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	22 (14,1)	156	8 (5,2)	157	3,06 (1,32; 7,10)	0,09 (0,03; 0,15)	12 (7; 34)	TAK p=0,0063
<i>SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)</i>	52 tyg.	51 (32,7)***		17 (10,8)***		4,00 (2,19; 7,32)	0,22 (0,13; 0,31)	5 (4; 8)	TAK p<0,0001

\*Wartości obliczone samodzielnie

\*\*IS podana przez autorów publikacji

\*\*\*obliczone na podstawie odsetków podanych przez autorów publikacji

## 9.2.2. Zmiana wyniku w skali ASDAS

Zmiana wyniku w skali ASDAS względem początkowych wartości w 14 tygodniu obserwacji wyniosła -1,36 dla grupy UPA i -0,71 dla grupy PLC. Zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę, w związku z tym niższa wartość wyniku będzie wskazywała lepszą terapię. Podana różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Klinicznie istotna poprawa jest definiowana jako zmiana o 1,1 lub więcej jednostek, a znaczna poprawa jest definiowana jako zmiana o 2,0 lub więcej jednostek, zatem w przypadku UPA można mówić również o istotności klinicznej.

W 52. tygodniu odnotowano dalsze obniżenie się wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych, które wyniosło -1,8 dla grupy UPA i -1,2 dla grupy PLC. Różnica między grupami nadal była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

**Tabela 25.**  
**Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		MD (95% CI)*	IS*
		LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
<b>Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych</b>							
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	-1,36 (b/d)	154	-0,71 (b/d)	156	0,65 (-0,85;-0,45)	TAK; p<0,0001
<i>SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)</i>	52 tyg.	-1,8 (b/d)	154	-1,2 (b/d)	156	b/d	TAK p<0,0001

\*Wartość MD oraz p-wartość podana przez autorów publikacji

## 9.3. BASDAI

### 9.3.1. Odpowiedź BASDAI50

W 14 tygodniu badania odpowiedź BASDAI50, tzn. poprawę BASDAI o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowych osiągnęło 42,3% chorych w grupie UPA i połowę mniej chorych w grupie PLC (22,1%). Podana różnica między grupami była istotna statystycznie na

korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT wynosząca 5 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Analiza wyników w czasie 24 i 52 tygodni wskazuje na wzrost odsetków chorych leczonych UPA uzyskujących odpowiedź BASDAI50 w czasie. Różnica pomiędzy grupami w tych okresach obserwacji była również istotna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji. Uzyskane wyniki świadczą również o tym, że uzyskany przez chorych korzystny efekt zdrowotny był trwały.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 26.**  
**Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź BASDAI50</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	66 (42,3)	156	35 (22,1)	157	2,56 (1,56; 4,18)	0,20 (0,10; 0,30)	5 (4; 10)	TAK p=0,0001
<i>SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)</i>	24 tyg.	43 (23,2)		19 (10,2)		2,76 (1,53; 5,01)	0,15 (0,07; 0,24)	6 (4; 14)	TAK p=0,001
<i>SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)</i>	52 tyg.	87 (55,8)***		63 (40,1)***		1,88 (1,20; 2,95)	0,16 (0,05; 0,27)	7 (4; 20)	TAK p<0,01

\*Wartości obliczone samodzielnie

\*\*IS podana przez autorów publikacji

\*\*\*obliczone na podstawie odsetków podanych przez autorów publikacji

## 9.4. Zmiana wyniku BASFI

Funkcjonowanie chorego w zakresie upośledzenia czynnościowego uległo istotnej statystycznie poprawie w 14 tygodniu obserwacji w grupie UPA w porównaniu do grupy PLC. Zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę, w związku z tym niższa wartość wyniku będzie wskazywała lepszą terapię. Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych wynosiła odpowiednio -2,61 i -1,47 pkt. Zatem wynik był również istotny klinicznie, gdyż dla skali BASFI minimalna istotna różnica (MID) wynosi 0,6 jednostki na 10-jednostkowej skali.

W 52. tygodniu odnotowano dalsze obniżenie się wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych, które wyniosło -3,7 dla grupy UPA i -2,7 dla grupy PLC. Różnica między grupami nadal była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 27.**  
**Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		MD (95% CI)*	IS*
		LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
<b>Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych</b>							
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	-2,61 (b/d)	154	-1,47 (b/d)	156	-1,14 (-1,60; -0,68)	TAK; p<0,0001*
<i>SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)</i>	52 tyg.	-3,7** (b/d)	154	-2,7** (b/d)	156	b/d	TAK p<0,001

\* Wartość MD oraz p-wartość podana przez autorów publikacji

\*\*średnia zmiana względem wartości początkowej

## 9.5. Zmiana wyniku BASMI

W 14 tygodniu obserwacji zmiana wyniku w skali BASMI względem wartości początkowych była wyższa w grupie UPA niż w PLC i wynosiła odpowiednio -0,29 i -0,19 pkt. Zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę, w związku z tym niższa wartość wyniku będzie wskazywała lepszą terapię. Różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

W 52. tygodniu odnotowano dalsze obniżenie się wyniku w skali BASMI względem wartości początkowych, które wyniosło -0,4 dla grupy UPA i -0,5 dla grupy PLC. Różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 28.**  
**Zmiana wyniku w skali BASMI względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		MD (95% CI)*	IS*
		LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
<b>Zmiana wyniku w skali BASMI względem wartości początkowych</b>							
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	-0,29 (b/d)	144	-0,19 (b/d)	148	-0,10 (-0,25; 0,05)	NIE p=0,1781



Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		MD (95% CI)*	IS*
		LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
<i>SELECT-AXIS 2</i> (ab. konf. Van den Bosch 2023)	52 tyg.	-0,4** (b/d)	147	-0,5** (b/d)	151	b/d	NIE

\* Wartość MD oraz p podana przez autorów publikacji

\*\*średnia zmiana względem wartości początkowej

## 9.6. Zmiana wyniku SPARCC dla oceny stawów krzyżowo-biodrowych

W 14. tygodniu obserwacji zmiana wyniku MRI SPARCC względem wartości początkowych dla stawów krzyżowo-biodrowych wynosiła -2,49 dla UPA i 0,57 dla PLC. Zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę, w związku z tym niższa wartość wyniku będzie wskazywała lepszą terapię. Podana w badaniu różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Stosowanie UPA jest więc związane z istotną redukcją stanu zapalnego stawów krzyżowo-biodrowych ocenianych na podstawie wyniku SPARCC w badaniu MR. Wartość najmniejszej istotnej zmiany wynosi 2,5 jednostki, zatem wynik był również istotny klinicznie

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 29.**

**Zmiana wyniku SPARCC w badaniu MR dla stawów krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowych w czasie 14 tygodni**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		MD* (95% CI)	IS*
		LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana wyniku SPARCC w badaniu MR dla stawów krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowych							
<i>SELECT-AXIS 2</i> (Deodhar 2022)	14 tyg.	-2,49 (b/d)	140 <sup>^</sup>	0,57	148**	-3,06 (-4,08;-2,04)	TAK; p<0,0001

\*Wartość MD oraz p podana przez autorów publikacji

\*\*Oceniano u chorych z dostępnymi wyjściowymi danymi z badania MR do 3 dni po pierwszej dawce badanego leku i dostępnymi danymi MR z 14 tygodnia do pierwszej dawki badanego leku

## 9.7. Ocena jakości życia

### 9.7.1. ASQoL

Zmiana wyniku w skali ASQoL względem początkowych wartości w 14. tygodniu obserwacji wyniosła -5,38 dla grupy UPA i -3,15 dla grupy PLC. Zmniejszenie wyniku wg formularza ASQoL wskazuje na poprawę, w związku z tym niższa wartość wyniku będzie wskazywała lepszą terapię. Zaobserwowana w badaniu między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W 52. tygodniu odnotowano dalsze obniżenie się wyniku w skali ASQoL względem wartości początkowych, które wyniosło -7,2 dla grupy UPA i -5,8 dla grupy PLC. Różnica między grupami nadal była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 30.**  
**Zmiana wyniku w skali ASQoL względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		MD* (95% CI)	IS*
		LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
<b>Zmiana wyniku w skali ASQoL względem wartości początkowych</b>							
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	-5,38 (b/d)	151	-3,15 (b/d)	154	-2,23 (-3,26;-1,21)	TAK; p<0,0001
<i>SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)</i>	52 tyg.	-7,2 (b/d)	152	-5,8 (b/d)	154	b/d	TAK p<0,05

# Wartość MD oraz p podana przez autorów publikacji

### 9.7.2. Dodatkowa ocena jakości życia i produktywności

W ramach uzupełnienia analiz uwzględniono również wyniki z badania *SELECT-AXIS 2* (publikacji *Kiltz 2023*) obejmujące dane dotyczące jakości życia i produktywności chorych, tj. zmianę w stosunku do wartości wyjściowych, a także odsetek chorych zgłaszających istotną klinicznie poprawę w pomiarach dotyczących HRQoL oraz wydajności pracy.

---

Średnią zmianę w stosunku do wartości początkowej oceniano do 14. tygodnia dla następujących wskaźników HRQoL: ASQoL, ASAS HI, SF-36 PCS oraz dla wydajności pracy, za pomocą kwestionariusza WPAI.

W badaniu *SELECT-AXIS 2* u chorych przyjmujących UPA odnotowano istotnie statystyczną wyższą poprawę średniej jakości życia i miary wydajności pracy do 14. tygodnia w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC.

Szczegółowe wyniki zawarto poniżej.

### **9.7.2.1. ASAS HI**

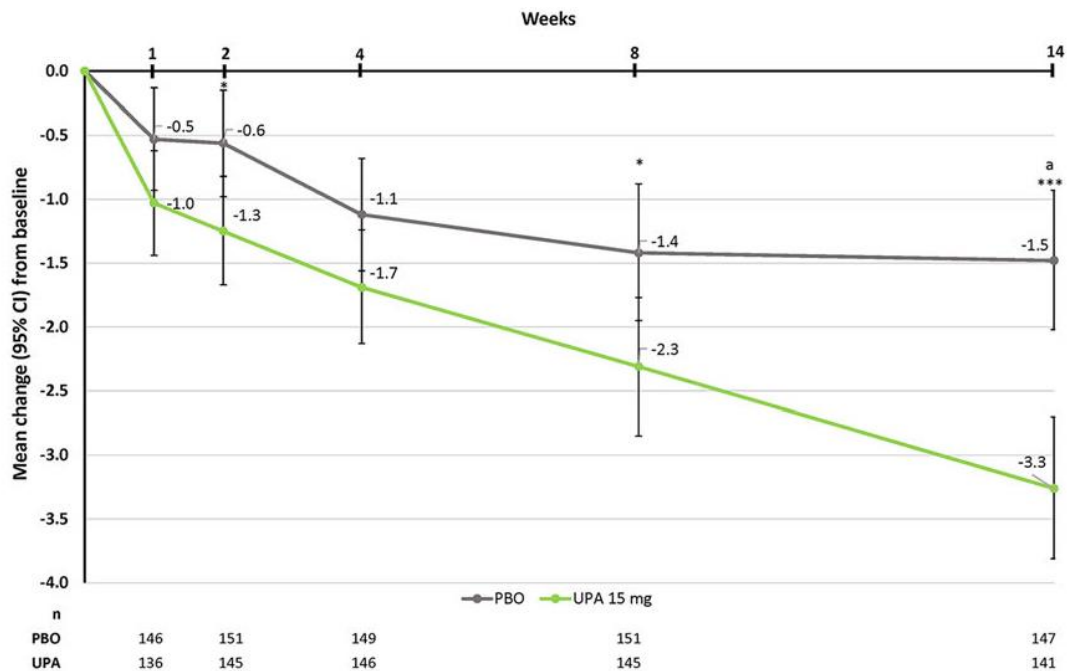
Wskaźnik zdrowia ASAS HI składa się z 17 pozycji, których wyniki zgłaszane są przez chorych. Służy do oceny wpływu interwencji na stan psychiczny, emocjonalny i funkcjonowanie społeczne, czyli aspekty zdrowia ważne dla chorych na axSpA. Każda pozycja składa się z pytania z binarną odpowiedzią „zgadzam się” (wartość 1) lub „nie zgadzam się” (wartość 0), co daje łączny wynik od 0 (dobry stan zdrowia) do 17 (słabe zdrowie). Im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia i większa skuteczność leczenia.

Wyniki w skali ASAS HI wskazują na dwukrotnie wyższą poprawę już w 1. tygodniu obserwacji wśród chorych przyjmujących UPA w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC. W kolejnych tygodniach obserwacji przewaga UPA zwiększała się i po 14. tygodniach wynik w grupie UPA był ponad dwukrotnie wyższy w porównaniu z grupą PLC (-3,3 pkt vs -1,5 pkt,  $p < 0,001$ ), co świadczy o wysokiej skuteczności terapii UPA, możliwej do uzyskania w bardzo krótkim czasie. Ponadto w grupie UPA w 14. tygodniu osiągnięto klinicznie istotną poprawę jakości życia w stosunku do wartości początkowych.

Dane znajdują się na poniższym rysunku.

---

**Rysunek 6.**  
**Zmiana wyniku w formularzu ASAS HI**



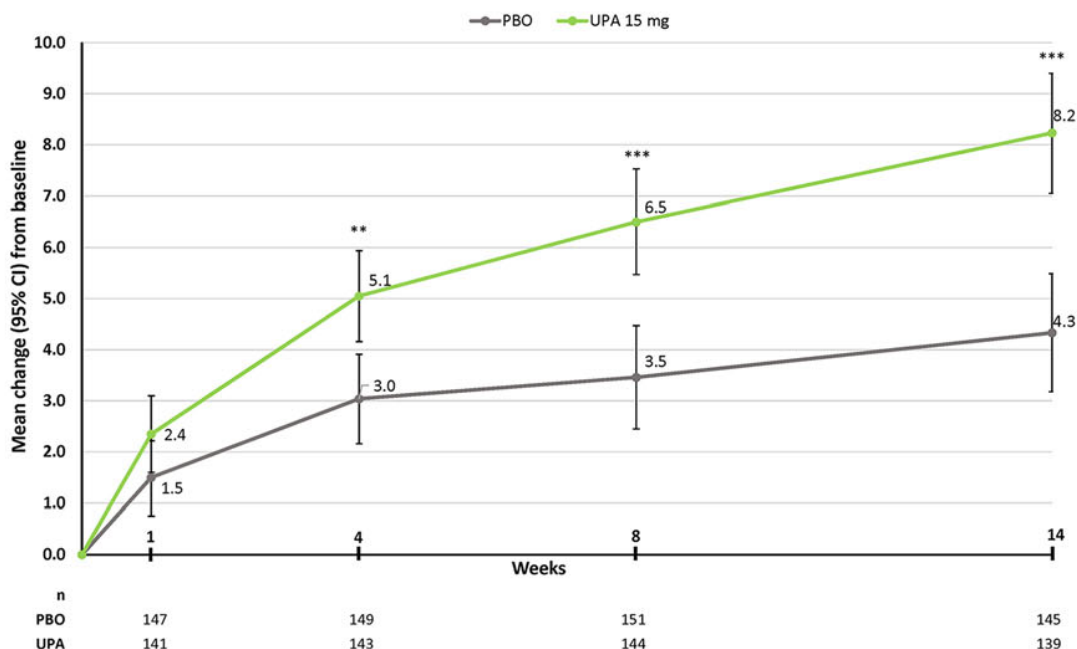
Źródło: Kiltz 2023, \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ ; \*\*\* $p \leq 0,001$

### 9.7.2.2. SF-36 PCS

W grupie UPA istotną statystycznie poprawę w wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS w porównaniu z grupą PLC osiągnięto już w 4. tygodniu obserwacji. Przewaga UPA zwiększała się wraz z kolejnymi tygodniami obserwacji i po 14. tygodniach wynik w grupie UPA był prawie dwukrotnie wyższy w porównaniu z grupą PLC (8,2 pkt vs 4,3 pkt,  $p < 0,001$ ). W grupie UPA w 14. tygodniu osiągnięto wzrost o  $\geq 2,5$  pkt w stosunku do wartości wyjściowej, w związku z czym osiągnięto klinicznie istotną poprawę jakości życia.

Dane znajdują się na poniższym rysunku.

**Rysunek 7.**  
**Zmiana wyniku w formularzu SF-36 PCS**



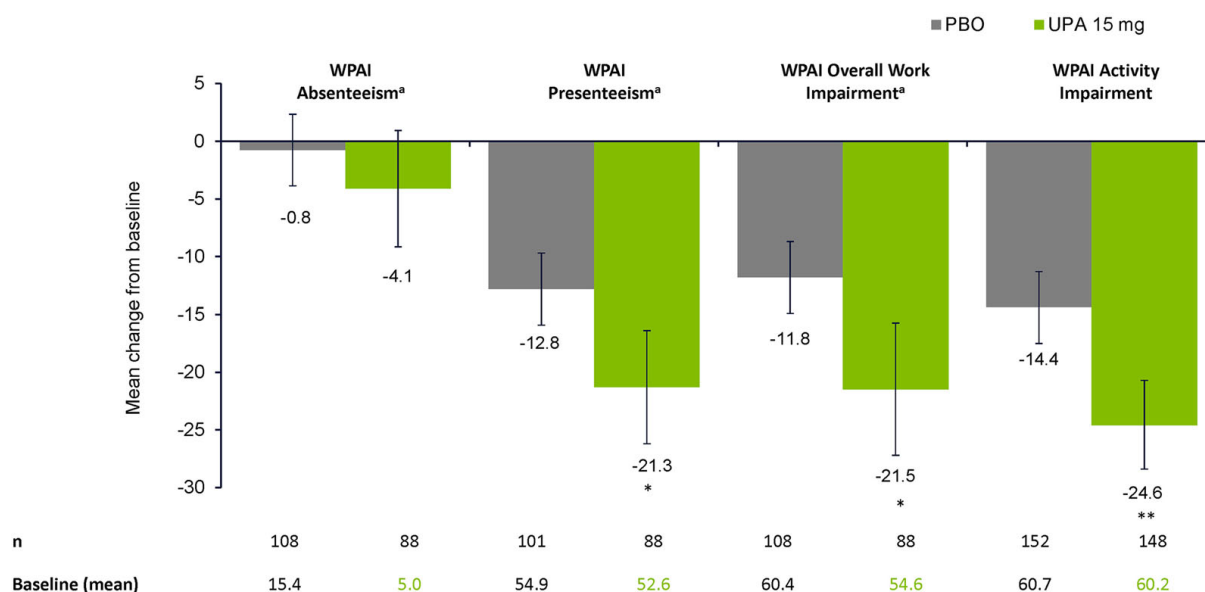
Źródło: Kiltz 2023, \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

### 9.7.2.3. WPAI

Wyniki w formularzu WPAI wskazują, iż w 14. tygodniu obserwacji chorzy przyjmujący UPA osiągnęli istotną statystycznie poprawę średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej względem grupy PLC w 3 z 4 domen formularza tj. prezenteizm (nieefektywna obecność w pracy), ogólne upośledzenie pracy oraz upośledzenie aktywności. Natomiast poprawa w domenie dotyczącej absencji była podobna w obu grupach.

Dane znajdują się na poniższym rysunku.

**Rysunek 8.**  
**Zmiana wyniku w formularzu WPAI**



Źródło: Kiltz 2023, \*p≤0,05; \*\*p≤0,01;

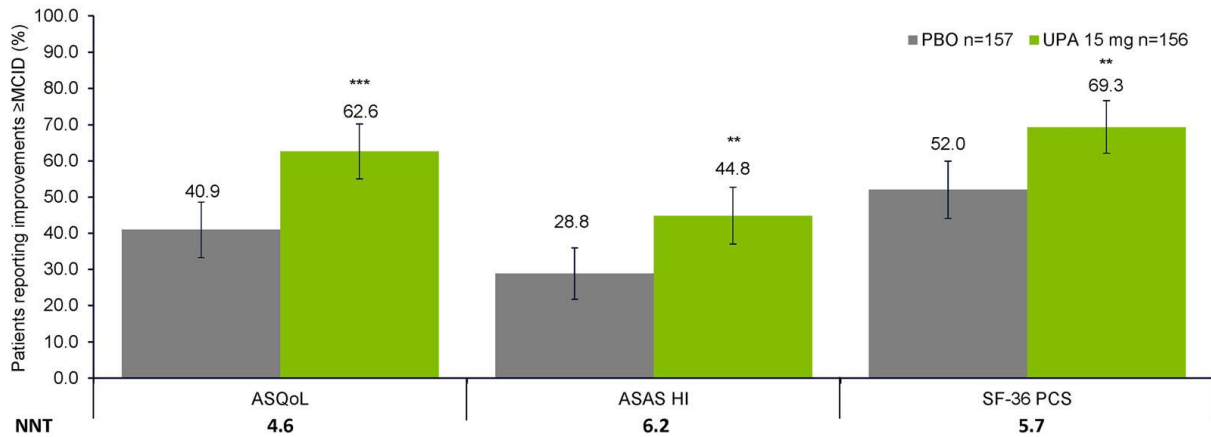
#### 9.7.2.4. Klinicznie istotna poprawa jakości życia

Klinicznie istotna poprawa jakości życia została oceniona dla kluczowych pomiarów HRQoL i sprawności fizycznej z zatwierdzonymi progami MCID, w tym ASQoL (≥3-punktowy spadek), ASAS HI (≥3-punktowy spadek) i SF-36 PCS (≥2,5-punktowy wzrost).

Większy odsetek chorych w grupie UPA osiągnęło klinicznie znaczącą poprawę jakości życia w 14. tygodniu w porównaniu do chorych w grupie PLC, w tym ASQoL (62,6% UPA vs 40,9% PLC, p ≤ 0,001), ASAS HI (44,8% UPA vs 28,8% PLC, p ≤ 0,01) i SF-36 PCS (69,3% UPA vs 52,0% PLC, p ≤ 0,01).

Dane znajdują się na poniższym rysunku.

**Rysunek 9.**  
**Częstość występowania poprawy jakości życia  $\geq$ MCID**



Źródło: Kiltz 2023, \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ ; \*\*\* $p \leq 0,001$

## 9.8. Ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych wg skali MASES

Zmiana wyniku MASES względem początkowych wartości w 14 tygodniu obserwacji wyniosła -2,3 pkt. dla grupy UPA i -1,6 pkt. dla grupy PLC. Zmniejszenie wyniku w skali MASES wskazuje na poprawę, w związku z tym niższa wartość wyniku będzie wskazywała lepszą terapię. Zaobserwowana w badaniu różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W 52. tygodniu odnotowano dalsze obniżenie się wyniku w skali ASQoL względem wartości początkowych, które wyniosło -3,2 dla grupy UPA i -2,1 dla grupy PLC. Różnica między grupami nadal była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 31.**  
**Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		MD* (95% CI)	IS*
		LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych							
SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)	14 tyg.	-2,3 (b/d)	124 <sup>^</sup>	-1,6 (b/d)	125 <sup>^</sup>	-0,7 (-1,3; -0,1)	TAK $p=0,0193^{***}$

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		MD* (95% CI)	IS*
		LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
<i>SELECT-AXIS 2</i> (ab. konf. Van den Bosch 2023)	52 tyg.	-3,2 (b/d)	124 <sup>^</sup>	-2,1 (b/d)	125 <sup>^</sup>	b/d	TAK P<0,001

\*Wartość MD oraz p podana przez autorów publikacji

\*\*Oceniono u chorych z MASES >0 na początku badania;

\*\*\* przedstawiono nominalną wartość p.

<sup>^</sup>ocena u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych na początku badania

## 10. Ocena bezpieczeństwa UPA względem PLC na podstawie badania *SELECT-AXIS 2*

Bezpieczeństwo UPA względem PLC zostało ocenione u chorych na nieradiograficzną spondyloartropatię osiową na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *SELECT-AXIS 2*. W obu grupach dozwolone było stosowanie w czasie trwania badania leczenia wspomagającego, tj. ksLMPCh, doustne kortykosteroidy i NLPZ.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 10.1. Zgony

W czasie 14 tygodni obserwacji w żadnej z grup nie wystąpił żaden przypadek zgonu.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela.32**  
**Częstość występowania zgonów w czasie 14 tygodni**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>SELECT-AXIS 2</i> (Deodhar 2022)	14 tyg.	Zgon	0 (0,0)	156	0 (0,0)	157	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE



## 10.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie 14 tygodni obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych, tj.: 4 (2,6%) chorych w grupie UPA i 2 (1,3%) chorych w grupie PLC. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Zdarzenia te obejmowały w grupie UPA: zapalenie płuc wywołane przez COVID-19, odmiedniczkowe zapalenie nerek, złamanie kości stopy i chorobę zwyrodnieniową stawu kolanowego. Natomiast w grupie PLC obserwowano wystąpienie takich zaburzeń jak: gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym i zapalenie trzustki. Ponadto, u 2 (1,3%) chorych w grupie UPA i 1 (0,6%) chorego w grupie PLC wystąpiło ciężkie zakażenie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 33.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 14 tygodni**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ciężkie TEAE</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	Ciężkie TEAE ogółem	4 (2,6)	156	2 (1,3)	157	2,04 (0,37; 11,30)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
		Ciężkie zakażenia	2 (1,3)*	156	1 (0,6)**	157	2,03 (0,18; 22,57)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE

\*1 chory z zapaleniem płuc wywołanym przez COVID-19 i 1 chory z odmiedniczkowym zapaleniem nerek

\*\* jeden chory z gorączką krwotoczną z zespołem nerkowym

## 10.3. Zdarzenia niepożądane

W czasie 14 tygodni obserwacji ogólnie odnotowano podobny odsetek wystąpienia zdarzeń zaistniałych w trakcie leczenia u chorych w grupie UPA i PLC, które wynosiły odpowiednio 48,1% i 45,9%. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie badanej były: zakażenia ogółem (23,1%), zdarzenia niepożądane związane z COVID-19 (5,1%), neutropenia (3,2%) oraz zaburzenia wątroby (2,6%).

---

Ponadto u 4 (2,6%) chorych w grupie UPA i 2 (1,3%) chorych w grupie PLC odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, prowadzących do przerwania leczenia.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

**Tabela 34.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 14 tygodni obserwacji**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zdarzenia niepożądane</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	Ogółem – TEAE	75 (48,1)	156	72 (45,9)	157	1,09 (0,70 ; 1,70)	0,02 (-0,09 ; 0,13)	NIE
		TEAE prowadzące do przerwania leczenia	4 (2,6)***	156	2 (1,3)**	157	2,04 (0,37 ; 11,30)	0,01 (-0,02 ; 0,04)	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	Zakażenia ogółem	36 (23,1)	156	36 (22,9)	157	1,01 (0,60; 1,71)	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE
		Związane z COVID-19*	8 (5,1)	156	10 (6,4)	157	0,79 (0,31; 2,07)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
		Półpasiec^	2 (1,3)	156	1 (0,6)	157	2,03 (0,18; 22,57)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
		Aktywna gruźlica	0 (0,0)	156	0 (0,0)	157	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zakażenie oportunistyczne	0 (0,0)	156	0 (0,0)	157	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	Nowotwory ogółem	0 (0,0)	156	1 (0,6)	157	0,14 (0,00; 6,86)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
		Nieczerniakowy rak skóry	0 (0,0)	156	1 (0,6)^	157	0,14 (0,00; 6,86)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
		Nowotwór złośliwy inny niż nieczerniakowy rak skóry	0 (0,0)	156	0 (0,0)	157	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Chłoniak	0 (0,0)	156	0 (0,0)	157	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	Neutropenia	5 (3,2)‡	156	0 (0,0)	157	7,63 (1,31; 44,56)	0,03 (0,00; 0,06)	NIE
		Niedokrwistość	1 (0,6)§	156	0 (0,0)	157	7,44 (0,15; 374,79)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Limfopenia	0 (0,0)	156	0 (0,0)	157	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	Zapalenie błony naczyniowej oka <sup>§</sup>	1 (0,6)	156	0 (0,0)	157	7,44 (0,15; 374,79)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe	0 (0,0)	156	0 (0,0)	157	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	0 (0,0)	156	0 (0,0)	157	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego	0 (0,0)	156	0 (0,0)	157	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Nieswoiste zapalenie jelit	0 (0,0)	156	0 (0,0)	157	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	Zaburzenia wątroby <sup>#</sup>	4 (2,6)	156	5 (3,2)	157	0,80 (0,21; 3,04)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	Łuszczyca <sup>##</sup>	0 (0,0)	156	0 (0,0)	157	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>									
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	14 tyg.	Niewydolność nerek	0 (0,0)	156	0 (0,0)	157	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

\* na podstawie oceny badacza dotyczącej zdarzeń niepożądanych związanych z COVID-19 i nieograniczających się do preferowanych terminów dotyczących COVID-19

\*\* po jednym chorym z osiowym SpA o umiarkowanym nasileniu i wymiotami o łagodnym nasileniu

\*\*\* dwóch chorych z umiarkowanym osiowym SpA, po jednym chorym z wysypką o ciężkim stopniu nasilenia, bólem głowy o umiarkowanym nasileniu, drżeniem, bólem brzucha i nudnościami o łagodnym nasileniu

^wszystkie zdarzenia związane z półpaścem nie były ciężkie i miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia oraz były ograniczone do jednego dermatomu; oba zdarzenia w grupie UPA ustąpiły bez przerwania leczenia badanym lekiem.

---

^^ chory z rakiem podstawnokomórkowym

§ zdarzenie nie było ciężkie, miało charakter przemijający i nie prowadziło do przerwania leczenia badanym lekiem

‡ zdarzenia nie były ciężkie, cztery były o łagodnym lub umiarkowanym, a jedno o ciężkim stopniu nasilenia. Zdarzenie o ciężkim stopniu nasilenia wystąpiło na początku badania i ustąpiło przed rozpoczęciem leczenia badanym lekiem

§ zdarzenie wystąpiło u chorego z zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie

# wszystkie przypadki zaburzeń czynności wątroby nie były ciężkie i miały łagodne lub umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz; jedno zdarzenie doprowadziło do przerwania podawania badanego leku; żaden nie doprowadził do odstawienia badanego leku

## oparto na 12 preferowanych terminach związanych z łuszczycą, w tym łuszczycy.

---

## 11. Długookresowa ocena bezpieczeństwa UPA

Długookresową ocenę bezpieczeństwa UPA przygotowano na podstawie wyników z badania *SELECT-AXIS 2* opublikowanych w dokumencie *EMA 2022*. W dokumencie tym okres obserwacji wynosił 52 tygodnie, a wyniki dotyczące zgonów i zdarzeń niepożądanych niepozostały przedstawione w przeliczeniu na 100 pacjentolat. Przedstawiono również informację dotyczącą oszacowań punktowych wraz z przedziałami ufności (95%CI) przygotowane z wykorzystaniem założenia Poissona i przybliżenia normalnego. Wyniki te uzupełniono również danymi pochodzącymi z *ab. konf. Van den Bosch 2023*, który został opublikowany po dacie złożenia wniosku.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

### 11.1. Zgony

W długookresowej ocenie bezpieczeństwa nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w obu badanych grupach.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 35.**  
**Występowanie zgonów**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		PLC		UPA – PLC (95% CI)**
			PY*(E/100 PY) (95% CI)	N	PY*(E/100 PY) (95% CI)	N	
<i>EMA 2022</i>	52 tyg.	Zgony	0 (0,0)	157	0 (0,0)	156	0,0 (n/o)

\*PY – Pacjentolata (UPA=106,2; UPA=111,4); E – zdarzenie; E/100PYs – zdarzenia/100 pacjentolat

\*\*oszacowania punktowe wraz z przedziałami ufności (95%CI) przygotowane zostały z wykorzystaniem założenia Poissona i przybliżenia normalnego

### 11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały jednakowo często w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 36.**  
**Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		PLC		UPA – PLC (95% CI)**
			PY*(E/100 PY) (95% CI)	N	PY*(E/100 PY) (95% CI)	N	
EMA 2022	52 tyg.	Ciężkie TEAE ogółem	6 (5,7) (2,1; 12,3)	157	6 (5,4) (2,0; 11,7)	156	0,3 (-6,0; 6,5)

\*PY – Pacjentolata (UPA=106,2; UPA=111,4); E – zdarzenie; E/100PYs – zdarzenia/100 pacjentolat

\*\*oszacowania punktowe wraz z przedziałami ufności (95%CI) przygotowane zostały z wykorzystaniem założenia Poissona i przybliżenia normalnego

### 11.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane występowały jednakowo często w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 37.**  
**Występowanie zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		PLC		UPA – PLC (95% CI)**
			PY*(E/100 PY) (95% CI)	N	PY*(E/100 PY) (95% CI)	N	
EMA 2022	52 tyg.	TEAE ogółem	276 (260,0) (230,2; 292,5)	157	254 (227,9) (200,7; 257,7)	156	32,1 (-9,5; 73,6)
		TEAE prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem	82 (77,2) (61,4; 95,9)		54 (48,5) (36,4; 63,2)		28,8 (7,7; 49,9)
		TEAE o ciężkim nasileniu	12 (11,3) (5,8; 19,7)		11 (9,9) (4,9; 17,7)		1,4 (-7,2; 10,1)
		TEAE prowadzące do przerwania leczenia	9 (8,5) (3,9; 16,1)		4 (3,6) (1,0; 9,2)		4,9 (-1,7; 11,4)
		TEAE związane z COVID-19	18 (17,0) (10,0; 26,8)		20 (17,9) (11,0; 27,7)		-1,0 (-12,1; 10,1)

\*PY – Pacjentolata (UPA=106,2; UPA=111,4); E – zdarzenie; E/100PYs – zdarzenia/100 pacjentolat

\*\*oszacowania punktowe wraz z przedziałami ufności (95%CI) przygotowane zostały z wykorzystaniem założenia Poissona i przybliżenia normalnego

W długookresowej ocenie bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie wyników z *ab. konf. Van den Bosch 2023* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w obu badanych grupach. Przedstawione poniżej dane wskazują na brak różnic w częstości występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy UPA a PLC. Jedynym zdarzeniem, dla którego odnotowano znamienne statystycznie wyższą częstość występowania w grupie UPA względem PLC jest neutropenia.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 38.**  
**Długookresowe wyniki bezpieczeństwa**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zgony</b>									
<i>SELECT-AXIS 2</i> (ab. konf. <i>Van den Bosch 2023</i> )	52 tyg.	Zgony ogółem	0 (0,0)	156	0 (0,0)	157	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
<i>SELECT-AXIS 2</i> (ab. konf. <i>Van den Bosch 2023</i> )	52 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	6 (3,8)	156	6 (3,8)	157	1,01 (0,32; 3,19)	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
		Ciężkie zakażenia	2 (1,3)	156	1 (0,6)	157	2,03 (0,18; 22,57)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane</b>									
<i>SELECT-AXIS 2</i> (ab. konf. <i>Van den Bosch 2023</i> )	52 tyg.	Ogółem	107 (69,0)	156	103 (66,0)	157	1,14 (0,71; 1,84)	0,03 (-0,07; 0,13)	NIE
		Prowadzące do przerwania leczenia	6 (3,8)		4 (2,5)		1,53 (0,42; 5,53)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<i>SELECT-AXIS 2</i> (ab. konf. <i>Van den Bosch 2023</i> )	52 tyg.	Zakażenia ogółem	68 (44,0)	156	60 (38,0)	157	1,25 (0,80; 1,96)	0,05 (-0,06; 0,16)	NIE
		Związane z COVID-19	24 (15,0)		22 (14,0)		1,12 (0,60; 2,09)	0,01 (-0,06; 0,09)	NIE
		Półpasiec	5 (3,2)		1 (0,6)		5,17 (0,60; 44,73)	0,03 (-0,00; 0,06)	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>									
<i>SELECT-AXIS 2</i> (ab. konf. <i>Van den Bosch 2023</i> )	52 tyg.	Nieczerniakowy rak skóry	0 (0,0)	156	1 (0,6)	157	0,14 (0,003; 6,86)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
		Nowotwór złośliwy inny niż nieczerniakowy rak skóry	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE



Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>									
<i>SELECT-AXIS 2</i> (ab. konf. Van den Bosch 2023)	52 tyg.	Neutropenia	8 (5,1)	156	1 (0,6)	157	8,43 (1,04; 68,24)	0,04 (-0,01; 0,08)	TAK
<b>Zburzenia oka</b>									
<i>SELECT-AXIS 2</i> (ab. konf. Van den Bosch 2023)	52 tyg.	Zapalenie błony naczyniowej oka	2 (1,3)	156	3 (1,9)	157	0,67 (0,11; 4,05)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>									
<i>SELECT-AXIS 2</i> (ab. konf. Van den Bosch 2023)	52 tyg.	Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe	0 (0,0)	156	0 (0,0)	157	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	0 (0,0)		2 (1,3)		0,14 (0,008; 2,17)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
<i>SELECT-AXIS 2</i> (ab. konf. Van den Bosch 2023)	52 tyg.	Nieswoiste zapalenie jelit	0 (0,0)	156	0 (0,0)	156	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>									
<i>SELECT-AXIS 2</i> (ab. konf. Van den Bosch 2023)	52 tyg.	Zaburzenia czynności wątroby	6 (3,8)	156	7 (4,5)	157	0,86 (0,28; 2,61)	-0,01 (-0,05; 0,04)	NIE

---

## 12. Zestawienie wyników bezpieczeństwa UPA i komparatorów

W dokumencie OT.423.1.24.2023.2.KDe wskazano, że w przeglądzie Wnioskodawcy nie przedstawiono porównania bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z komparatorami. Na dzień złożenia wniosku nie były dostępne dane długookresowe, które umożliwiłyby wykonanie takiego porównania. Od Wnioskodawcy otrzymano abstrakt konferencyjny<sup>30</sup> (*ab. konf. Van den Bosch 2023*) zawierający wyniki dotyczące długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa UPA vs PLC z badania *SELECT-AXIS 2*. Następnie, zgodnie z prośbą Analityków Agencji, przedstawiono zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa badanej interwencji oraz komparatorów.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono zestawienie wyników bezpieczeństwa wnioskowanej technologii i 3 komparatorów. Porównanie dla ETA nie było możliwe do wykonania ze względu na fakt, że badanie *EMBARK* było zaprojektowane na 24 tyg. Wyniki odnoszą się do czterech punktów końcowych: zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych ogółem. Nie uwzględniono również wyników z badania *RAPID-axSpA* ze względu na brak wyników długookresowych.

Porównanie wyników bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (sekukinumab, certolizumab pegol, iksekizumab) przeprowadzone na podstawie badań RCT, wskazuje, że u chorych stosujących UPA, częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych była porównywalna lub niższa w stosunku do komparatorów, co świadczy o dobrym profilu bezpieczeństwa UPA w porównaniu do przedstawionych komparatorów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej

---

<sup>30</sup> Opisany abstrakt konferencyjny jest ogólnodostępny, został on opublikowany po złożeniu raportów

---

**Tabela 39.**  
**Zestawienie wyników bezpieczeństwa dla porównania UPA vs komparatory**

Badanie	Interwencja	OBS (tyg.)	Punkt końcowy	n (%)	N		
<i>SELECT-AXIS 2</i>	UPA 15 mg	52	Zgon	0 (0,0)	156		
	PLC			0 (0,0)	157		
<i>COAST-X</i>	IKS 80 mg Q4W			0 (0,0)	96		
	PLC			0 (0,0)	104		
<i>C-axSpAnd</i>	CER 200 mg			0 (0,0)	159		
	PLC			0 (0,0)	158		
<i>PREVENT</i>	SEK 150 LD			0 (0,0)	185		
	PLC			0 (0,0)	186		
<i>SELECT-AXIS 2</i>	UPA 15 mg			52	Ciężkie zdarzenia niepożądane	6 (3,8)	156
	PLC					6 (3,8)	157
<i>COAST-X</i>	IKS 80 mg Q4W					2 (2,1)	96
	PLC					1 (1,0)	104
<i>PREVENT</i>	SEK 150 LD	20 (10,8)	185				
	PLC	8 (4,3)	186				
<i>SELECT-AXIS 2</i>	UPA 15 mg	52	Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia			6 (3,8)	156
	PLC					4 (2,5)	157
<i>COAST-X</i>	IKS 80 mg Q4W					1 (1,0)	96
	PLC					2 (1,9)	104
<i>C-axSpAnd</i>	CER 200 mg					3 (1,9)	159
	PLC					3 (1,9)	158
<i>PREVENT</i>	SEK 150 LD			7 (3,8)	185		
	PLC			3 (1,6)	186		
<i>SELECT-AXIS 2</i>	UPA 15 mg			52	Zdarzenia niepożądane	107 (69,0)	156
	PLC					103 (66,0)	157
<i>COAST-X</i>	IKS 80 mg Q4W					63 (65,6)	96
	PLC					60 (57,7)	104
<i>C-axSpAnd</i>	CER 200 mg	120 (75,5)	159				
	PLC	101 (63,9)	158				
<i>PREVENT</i>	SEK 150 LD	162 (87,6)	185				
	PLC	121 (65,1)	186				

## 13. Porównanie pośrednie UPA vs inhibitory IL-17

W związku z dostępnością wyników bezpieczeństwa z badania *SELECT-AXIS 2* po dniu złożenia wniosku dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie, w ramach uzupełnienia analiz przygotowano porównanie pośrednie metodą Buchera dla maksymalnego dostępnego okresu obserwacji.

Analogicznie jak w przypadku porównania pośredniego wyników dotyczących skuteczności, nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego bezpieczeństwa UPA vs ETA oraz CER.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównań pośrednich UPA względem SEK i IKS.

### 13.1. Porównanie pośrednie UPA vs SEK

Wyniki porównań pośrednich dla UPA względem SEK wskazują na porównywalne bezpieczeństwo analizowanej interwencji i komparatora w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia w czasie 52 tygodni. W przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem wykazano IS różnicę pomiędzy grupami na korzyść UPA.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki

**Tabela 40.**  
**Wyniki porównania pośredniego UPA vs SEK– bezpieczeństwo**

Punkt końcowy	Badanie <i>SELECT AXIS-2</i>					Badanie <i>PREVENT</i>					Wynik porównania pośredniego	
	UPA		PLC		OR/RD (95% CI)	SEK LD 150 mg		PLC		OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
<b>52 tyg.</b>												
Ciężkie zdarzenia niepożądane	6 (3,8)	156	6 (3,8)	157	1,01 (0,32; 3,19)	20 (10,8)	185	8 (4,3)	186	2,70 (1,16; 6,29)	0,37 (0,09; 1,56)	NIE
					0,00 (-0,04; 0,04)					0,07 (0,01; 0,12)	-0,07 (-0,14; 0,00)	

Punkt końcowy	Badanie <i>SELECT AXIS-2</i>					Badanie <i>PREVENT</i>					Wynik porównania pośredniego	
	UPA		PLC		OR/RD (95% CI)	SEK LD 150 mg		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia	6 (3,8)		4 (2,5)		1,53 (0,42; 5,53)	7 (3,8)		3 (1,6)		2,40 (0,61; 9,42)	0,64 (0,10; 4,18)	NIE
				0,01 (-0,03; 0,05)					0,02 (-0,01; 0,05)	-0,01 (-0,06; 0,04)		
Zdarzenia niepożądane	107 (69,0)		103 (66,0)		1,14 (0,71; 1,84)	162 (87,6)		121 (65,1)		3,78 (2,23; 6,43)	0,30 (0,15; 0,61)	TAK
				0,03 (-0,07; 0,13)					0,23 (0,14; 0,31)	-0,20 (-0,33; -0,07)		

## 13.2. Porównanie pośrednie UPA vs IKS

Wyniki porównań pośrednich dla UPA względem IKS wskazują na porównywalne bezpieczeństwo interwencji i komparatora w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 52 tygodni.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki

**Tabela 41.**  
Wyniki porównania pośredniego UPA vs IKS – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	Badanie <i>SELECT AXIS-2</i>					Badanie <i>COAST-X</i>					Wynik porównania pośredniego	
	UPA		PLC		OR/RD (95% CI)	IKS Q4W		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
52 tyg.												
Ciężkie zdarzenia niepożądane	6 (3,8)		6 (3,8)		1,01 (0,32; 3,19)	2 (2,1)		1 (1,0)		2,19 (0,20; 24,56)	0,46 (0,03; 6,63)	NIE
		156		157	0,00 (-0,04; 0,04)		96		104	0,01 (-0,02; 0,05)	-0,01 (-0,06; 0,04)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	6 (3,8)		4 (2,5)		1,53 (0,42; 5,53)	1 (1,0)		2 (1,9)		0,54 (0,05; 6,02)	2,83 (0,19; 43,02)	NIE
					0,01 (-0,03; 0,05)					-0,01 (-0,04; 0,02)	0,02 (-0,03; 0,07)	

Punkt końcowy	Badanie <i>SELECT AXIS-2</i>					Badanie <i>COAST-X</i>					Wynik porównania pośredniego	
	UPA		PLC		OR/RD (95% CI)	IKS Q4W		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane	107 (69,0)		103 (66,0)		1,14 (0,71; 1,84) 0,03 (-0,07; 0,13)	63 (65,6)		60 (57,7)		1,40 (0,79; 2,48) 0,08 (-0,05; 0,21)	0,81 (0,39; 1,71) -0,05 (-0,21; 0,11)	NIE

## 14. Zestawienie profili bezpieczeństwa UPA i komparatorów na podstawie ChPL

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

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

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

W przypadku zakażeń i zarażeń pasożytniczych, podczas stosowania UPA bardzo często odnotowano występowanie jedynie zakażeń górnych dróg oddechowych, natomiast często występowało zapalenie oskrzeli, zakażenie wirusem *herpes*, zapalenie mieszków włosowych, grypa i zakażenie układu moczowego. Natomiast wśród chorych przyjmujących pozostałe leki raportowano (oprócz zakażeń górnych dróg oddechowych) bardzo często występujące zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza i infekcje skórne., często raportowano zakażenia bakteryjne i wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem *herpes* czy brodawczaka) i zakażenia grzybicze (np. grzybica stóp).

W kategorii zaburzeń krwi w przypadku stosowania UPA raportowano niedokrwistość, neutropenię oraz limfopenię, jako występujące często, natomiast w przypadku pozostałych leków dodatkowo były to występujące często leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia) i zaburzenia przebiegające z eozynofilią.

U chorych przyjmujących UPA wśród zaburzeń układu immunologicznego występowała pokrzywka (często), natomiast u chorych przyjmujących inne leki biologiczne często odnotowywano reakcje alergiczne i powstawanie autoprzeciwciał.

Wśród chorych stosujących UPA z kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania często raportowano jedynie hipercholesterolemię, i hiperlipidemię). Wśród chorych stosujących zawarte w porównaniu leki (CER, ETA IKS oraz SEK) nie odnotowano zdarzeń raportowanych często i bardzo często w tej kategorii.

W przypadku zaburzeń układu nerwowego u chorych przyjmujących UPA odnotowano jedynie ból głowy (często), natomiast u chorych przyjmujących inne leki biologiczne raportowano m.in. ból głowy występujący często lub bardzo często i zaburzenia czucia (często).

W przypadku zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, u chorych przyjmujących inne leki biologiczne często odnotowywano ból jamy ustnej i gardła oraz wodnisty wyciek z nosa. Chorych przyjmujących UPA dotyczył jedynie często raportowany kaszel.

U chorych przyjmujących inne rozpatrywane w zestawieniu leki (CER, ETA, IKS, SEK) wśród zaburzeń żołądka i jelit często występowały nudności oraz biegunka. U chorych przyjmujących UPA odnotowano częste występowanie jedynie nudności oraz bólu brzucha.

Wśród zaburzeń skóry i tkanki podskórnej u chorych stosujących UPA raportowano jedynie trądzik (bardzo często) oraz wysypkę (często). Tymczasem u chorych stosujących komparatory zgłaszano częste występowanie wysypki oraz świądu.

Wśród zaburzeń ogólnych u chorych stosujących UPA często raportowano zmęczenie i gorączkę, zaś w przypadku komparatorów bardzo często zgłaszano odczyn i reakcję w miejscu wstrzyknięcia, natomiast często raportowano gorączkę, zmęczenie, świąd i ból.

W przypadku nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych u chorych stosujących UPA często występowała zwiększona aktywność CPK we krwi, zwiększona aktywność AIAT, zwiększona aktywność AspAT czy zwiększenie masy ciała. Wśród chorych stosujących



---

zawarte w porównaniu leki (CER, ETA IKS oraz SEK) nie odnotowano zdarzeń raportowanych często i bardzo często w tej kategorii.

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

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

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
  - czynną gruźlicą lub inne ciężkie zakażenia (np. posocznica, cytomegalia, listerioza, ropnie, zakażenia oportunistyczne);
-

- umiarkowaną i ciężką niewydolność serca.

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

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

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

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

Tabela 42.

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

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>					
<b>Bardzo często</b>	Zakażenia górnych dróg oddechowych*	-	Infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)	Infekcja górnych dróg oddechowych	Zakażenia górnych dróg oddechowych
<b>Często</b>	Zapalenie oskrzeli**, półpasiec, opryszczka***, zapalenie mieszków włosowych, grypa, zakażenie układu moczowego	Zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)	-	Zakażenie grzybicze, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (śluzówkowo-skórne)	Opryszczka jamy ustnej, grzybica stóp
<b>Niezbyt często</b>	Zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej, zapalenie uchyłków	Posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)	Ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)	Grypa, nieżyt błony śluzowej nosa, kandydoza jamy ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie tkanki łącznej	Kandydoza jamy ustnej, zapalenie ucha zewnętrznego, zakażenia dolnych dróg oddechowych
<b>Rzadko</b>	-	-	Gruźlica, zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i> )	-	-

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
Częstość nieznana	-	-	Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza	-	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku)
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>					
Niezbyt często	-	Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięszkowych, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)	Nieczerniakowy rak skóry	-	-
Rzadko	-	Nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy	Czerniak, chłoniak, białaczka	-	-
Częstość nieznana	-	Rak z komórek Merkla <sup>^^</sup> , mięsak Kaposiego	Rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego	-	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
Często	Niedokrwistość, neutropenii, limfopenia	Zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)	-	-	-
Niezbyt często	-	Niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza	Trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Neutropenia, małopłytkowość	Neutropenia
Rzadko	-	Pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych	Pancytopenia	-	-
Bardzo rzadko	-	-	Niedokrwistość aplastyczna	-	-
Częstość nieznana	-	-	Histiocytoza z erytrofagocytozą (zespół aktywacji makrofagów)	-	-
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>					

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
Często	Pokrzywka###	--	Reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał	-	
Niezbyt często	Ciężkie reakcje nadwrażliwości	Zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał	Zapalenie naczyń, w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętno- chłonnych	Obrzęk naczynioruchowy	-
Rzadko	-	Obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty), nasilenie objawów zapalenia skórno- mięśniowego^^^	Ciężkie reakcje alergiczne /anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza	Wstrząs anafilaktyczny	Reakcje anafilaktyczne
Częstość nieznana	-	-	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-	-
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>					
Rzadko	-	Zaburzenia tarczycy	-	-	-
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>					
Często	Hipercholesterole- mia, hiperlipidemia&&	-	-	-	-
Niezbyt często	Hipertrigliceryde- mia	Zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała	-	-	-
Rzadko	-	Hemosyderoza	-	-	-
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
Niezbyt często	-	Lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)	-	-	-

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
Rzadko	-	Próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej	-	-	-
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
Bardzo często	-	-	Ból głowy	-	-
Często	Ból głowy	Bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia	-	-	Ból głowy
Niezbyt często	-	Neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe	-	-	-
Rzadko	-	Drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi	Przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji, jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa	-	-
Częstość nieznana	-	Stwardnienie rozsiane <sup>MM</sup> , zespół Guillain-Barré <sup>GA</sup>	-	-	-
<b>Zaburzenia oka</b>					
Niezbyt często	-	Zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia),	Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki	-	Zapalenie spojówek

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
		zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia			
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>					
Niezbyt często	-	Szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego	-	-	-
<b>Zaburzenia serca</b>					
Niezbyt często	-	Kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca	Nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca	-	-
Rzadko	-	Zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy	Nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca	-	-
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					
Często	-	Nadciśnienie tętnicze	-	-	-
Niezbyt często	-	Krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)	-	-	-
Rzadko	-	Udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje	-	-	-
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
<b>Często</b>	Kaszel	-	-	Ból jamy ustnej i gardła	Wodnisty wyciek z nosa
<b>Niezbyt często</b>	-	Astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel	-	-	-
<b>Rzadko</b>	-	Śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc	Choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)	-	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
<b>Często</b>	Ból brzucha, nudności	Nudności	-	Nudności	Biegunka, nudności
<b>Niezbyt często</b>	-	Wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej	Nieswoiste zapalenie jelit	Nieswoiste zapalenie jelit	Nieswoiste zapalenia jelit
<b>Rzadko</b>	-	Odynofagia, wzmożona motoryka	-	-	-
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>					
<b>Często</b>	-	Zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)	-	-	-
<b>Niezbyt często</b>	-	Hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	-	-
<b>Rzadko</b>	-	Kamica żółciowa	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	-	-



	Upadacytynib [ChPL Rinvoq®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
<b>Bardzo często</b>	Trądzik <sup>&amp;</sup>	-	-	-	-
<b>Często</b>	Wysypka	Wysypka	Świąd, wysypka	-	-
<b>Niezbyt często</b>	-	Łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycza krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia	Obrzęk naczynioruchowy, łuszczycza (w tym nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczycza krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne	Pokrzywka, wysypka, wyprysk	Pokrzywka, wyprysk dyshidrotyczny
<b>Rzadko</b>	-	Złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów, zespół Stevensa-Johnsona <sup>^^^</sup> , rumień wielopostaciowy <sup>^^^</sup> , reakcje lizajowate	Zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwości), rumień wielopostaciowy, reakcje lizajowate	-	Złuszczające zapalenie skóry <sup>###</sup> , zapalenie naczyń z nadwrażliwości
<b>Bardzo rzadko</b>	-	-	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka	-	-
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
<b>Niezbyt często</b>	-	Zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	-	-	-
<b>Rzadko</b>	-	-	Skórny toczeń rumieniowaty, podostry skórny toczeń rumieniowaty, zespół toczniopodobny	-	-

	Upadacytynib [ChPL Rinvoq®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					
Niezbyt często	-	Zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej	-	-	-
Rzadko	-	Nefropatia (w tym zapalenie nerek)	-	-	-
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>					
Niezbyt często	-	Zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi	-	-	-
Rzadko	-	Dysfunkcje płciowe	-	-	-
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
Bardzo często	-	-	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia	-
Często	Zmęczenie, gorączka	Gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Gorączka	-	Zmęczenie
Niezbyt często	-	Dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca	-	-	-
Rzadko	-	Przetoki (o dowolnej lokalizacji)	-	-	-
<b>Badania diagnostyczne</b>					

	Upadacynyb [ChPL Rinvoq®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]
Często	Zwiększona aktywność CPK <sup>31</sup> we krwi, zwiększona aktywność AIAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększenie masy ciała	-	-	-	-
Niezbyt często	-	Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia	-	-	-
Rzadko	-	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	-	-	-
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>					
Niezbyt często	-	Uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia	-	-	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Rinvoq®, ChPL Cimzia®, ChPL Enbrel®, ChPL Taltz®, ChPL Cosentyx®

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

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

\*\*\*obejmuje opryszczkę i opryszczkowe zapalenie jamy ustnej

\*\*\*\*w tym dane ze zgłoszeń spontanicznych

^w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

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

^^^zdarzenia te są powiązane z grupą antagonistów TNF

^^^stwierdzane w przypadku innych antagonistów TNF

<sup>31</sup> kinaza fosfokreatynowa

---

#w tym gruźlica bydłęca

##u chorych ze zdiagnozowaną łuszczycą

###w badaniach dotyczących chorób reumatologicznych częstość występowania dla pokrzywki określono jako niezbyt często

&w badaniach dotyczących chorób reumatologicznych częstość występowania dla trądziku była określana jako często, a w badaniach dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jako często

&& przedstawione jako termin zgrupowany. W badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry częstość występowania hipercholesterolemii i hiperlipidemii określano jako niezbyt często

---

## 15. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa UPA w leczeniu spondyloartropatii obwodowej

Spondyloartropatie to grupa chorób, do których zalicza się m.in. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) i łuszczycowe zapalenie stawów.

W chorobach tych dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniowych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach [MP 2020].

Populacja docelowa dla UPA rozpatrywana w niniejszym wniosku dotyczy chorych na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Rinvoq® jest ograniczona zapisami *Programu lekowego B.82*.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do *Programu lekowego* mogą być włączeni chorzy z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej, ale także chorzy z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniowych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS.

W związku z powyższym uznano, iż zasadnym jest przedstawienie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa UPA w pełnym zakresie wskazań, tzn. również dla postaci obwodowej spondyloartropatii, na przykładzie ŁZS.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego (dla porównania bezpośredniego) dla upadacytynibu odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne, które dotyczyło jedynie spondyloartropatii osiowej. Należy jednak zauważyć, iż dane literaturowe wskazują, iż do spondyloartropatii przeważnie obwodowych należy m.in. łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS). ŁZS jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy SpA, odznaczającą się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniowych [Świerkot 2023].

W 2021 roku dla upadacytynibu złożono wniosek refundacyjny we wskazaniu " *Leczenie chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*" [AOTMiT 2021]. Upadacytynib u chorych z aktywną postacią ŁZS został objęty refundacją w ramach Programu lekowego B.35 od 1 lipca 2022 roku.

W ramach wniosku złożonego dla upadacytynibu stosowanego w leczeniu ŁZS w 2021 roku do analizy włączono m.in. 2 randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badania kliniczne porównujące upadacytytib z PLC u chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów ( $\geq 3$  stawy obrzęknięte i  $\geq 3$  stawy bolesne) tj.:

- badanie *SELECT-PsA 1*, w którym przedstawiono wyniki leczenia UPA vs PLC u dorosłych chorych którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej jednym niebiologicznym LMPCh lub nie tolerowali takiego leczenia [ab.konf. McInnes 2020];
- badanie *SELECT-PsA 2* opisujące wyniki leczenia UPA vs PLC u chorych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali takiego leczenia na co najmniej jeden biologiczny LMPCh [Mease 2020].

W badaniu *SELECT-PsA 1* uczestniczyło łącznie 1705 chorych. Początkowo 1393 (82%) chorych przyjmowało jednocześnie co najmniej jeden niebiologiczny LMPCh, 1084 (64%) chorych przyjmowało jednocześnie jedynie MTX, a u 311 (18%) chorych stosowano monoterapię. Chorzy przyjmowali upadacytytib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę lub adalimumab lub placebo. W 24 tygodniu wszystkich chorych zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo przydzielono w sposób zaślepiiony do grupy otrzymującej upadacytytib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę. W badaniu *SELECT-PsA 1* możliwa była kontynuacja leczenia przez okres do 5 lat.

W badaniu *SELECT-PsA 2* uczestniczyło łącznie 642 chorych. Początkowo 296 (46%) chorych przyjmowało jednocześnie co najmniej jeden niebiologiczny LMPCh, 222 (35%) chorych przyjmowało jednocześnie jedynie MTX, a u 345 (54%) chorych stosowano monoterapię. Chorzy przyjmowali upadacytytib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę lub placebo. W 24 tygodniu wszystkich chorych zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo przydzielono w sposób zaślepiiony do grupy otrzymującej upadacytytib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę. W badaniu *SELECT-PsA 2* możliwa była kontynuacja leczenia przez okres do 3 lat.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań *SELECT-PsA 1* i *SELECT-PsA 2*.

**Tabela 43.**  
**Skrócona charakterystyka badań SELECT-PsA 1 i SELECT-PsA 2**

Nazwa	Populacja	Interwencja	Metodyka	Okres obserwacji
SELECT-PsA 1 (ab.konf.McInnes 2020)	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>kliniczne rozpoznanie ŁZS z objawami trwającymi co najmniej 6 miesięcy i spełnianie kryteriów CASPAR;</li> <li>aktywna choroba na początku badania definiowana jako <math>\geq 3</math> tkliwe i obrzęknięte stawy;</li> <li>obecność w badaniu przesiewowym <math>\geq 1</math> erozji w badaniu RTG lub hs-CRP <math>&gt; \text{GGN}</math>;</li> <li>rozpoznanie aktywnej łuszczycy plackowatej lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej;</li> <li>niewystarczająca odpowiedź (brak skuteczności po co najmniej 12 tyg. terapii) na stosowany wcześniej lub obecnie co najmniej 1 nie biologiczny LMPCh przy maksymalnej tolerowanej dawce<sup>32</sup>.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsza ekspozycja na jakiegokolwiek biologiczne środki immunomodulujące;</li> <li>wcześniejsze leczenie dowolnym inhibitorem JAK (m.in. ruksolitynib, tofacytynib, baricytynib i filgotynib);</li> <li>leczenie jakimkolwiek badanym lekiem w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (zależnie od tego który z okresów jest dłuższy) status uczestnika w innym badaniu klinicznym;</li> </ul>	<p><u>Interwencja badana:</u> UPA p.o. 15 mg raz dziennie; UPA p.o. 30 mg raz dziennie</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> ADA s.c. 40 mg co 2 tyg.; PLC</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> <math>\leq 2</math> niebiologiczne LMPCh (MTX, sulfasalazyna, leflunomid, apremilast, hydroksychlorochina, bukyłamina lub iguratimod stosowane przez <math>\geq 12</math> tygodni w stałej dawce przez <math>\geq 4</math> tygodnie przed wizytą początkową</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UPA 15 mg QD N= 429</li> </ul>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i> oraz <i>non-inferiority</i></p> <p><u>Sponsor:</u> AbbVie</p> <p><u>Ocena jakości wg kryteriów Cochrane Handbook:</u> Niskie ryzyko błędu wynikającego z selekcji, związanego ze znajomością interwencji, z oceną punktów końcowych, z wykluczeniem i z raportowaniem oraz niejasne ryzyko błędu związanego z utajeniem kodu randomizacji.</p>	24 tyg.

<sup>32</sup> niewystarczająca odpowiedź na MTX definiowana jako  $\geq 15$  do  $\leq 25$  mg/tydzień; lub  $\geq 10$  mg/tydzień u chorych nietolerujących MTX w dawkach  $\geq 12,5$  mg/tydzień po całkowitym dostosowaniu dawki; dla chorych w Chinach, Korei, Malezji, Singapurze, Hongkongu (Chiny), Tajwanie i Japonii niewystarczająca odpowiedź na MTX była definiowana jako  $\geq 7,5$  mg/tydzień, SSZ, LEF, cyklosporyna, apremilast, bukyłamina lub iguratimod lub chory ma nietolerancję lub przeciwwskazanie do stosowania LMPCh zgodnie z definicją badacza, leczenie  $\leq 2$  nie biologicznymi LMPCh (z wyjątkiem kombinacji MTX i leflunomid). Dozwolone były: MTX, sulfasalazyna, leflunomid, apremilast, hydroksychlorochina, bukyłamina lub iguratimod stosowane przez  $\geq 12$  tygodni przy stałej dawce przez  $\geq 4$  tygodnie przed wizytą początkową

Nazwa	Populacja	Interwencja	Metodyka	Okres obserwacji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>obecne leczenie &gt;2 nie biologicznymi LMPCh lub stosowanie LMPCh innych niż MTX, SSZ, LEF, apremilast, HCQ, bukylamina lub iguratimod lub stosowanie MTX w połączeniu z LEF na początku badania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>UPA 30 mg QD N= 423</li> <li>ADA 40 mg EOW N= 429</li> <li>PLC N= 423</li> </ul>		
<p><b>SELECT-PsA 2</b> (Mease 2020)</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>kliniczne rozpoznanie ŁZS i spełnienie kryteriów CASPAR;</li> <li>aktywna choroba definiowana jako <math>\geq 3</math> tkliwe (na podstawie oceny 68 stawów) i obrzęknięte stawy (na podstawie oceny 66 stawów);</li> <li>rozpoznanie aktywnej łuszczycy plackowatej lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej;</li> <li>niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie co najmniej jednym biologicznym LMPCh przez okres co najmniej 12 tygodni.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie dowolnym inhibitorem JAK (np. ruksolitynib, tofacytynib, baricytynib, filgotynib);</li> <li>obecne leczenie &gt;2 nie biologicznymi LMPCh lub stosowanie LMPCh innych niż metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, apremilast, hydroksychlorochina, bukylamina lub iguratimod lub stosowanie metotreksatu w skojarzeniu z leflunomidem;</li> <li>historia fibromialgii, jakiegokolwiek zapalenia stawów z początkiem przed ukończeniem 17 r.ż. lub aktualne rozpoznanie zapalnej choroby stawów innej niż ŁZS (w tym między innymi dna moczanowa, choroby nakładające się tkanki łącznej, twardzina skóry, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy)*;</li> <li>leczenie jakimkolwiek badanym lekiem w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (zależnie od tego, który z okresów jest dłuższy) status uczestnika w innym badaniu klinicznym.</li> </ul>	<p><u>Interwencja badana:</u> UPA p.o. 15 mg raz dziennie; UPA p.o. 30 mg raz dziennie</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> PLC</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> dopuszczalne było stabilne podstawowe leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, kortykosteroidami (dawka <math>\leq 10</math> mg/dobę odpowiednika prednizonu) i <math>\leq 2</math> nie biologiczne LMPCh, terapia podstawowa nie była wymagana. Jednoczesne terapie biologiczne były zabronione. Jednoczesne leczenie specyficzne dla łuszczycy (np. leczenie miejscowe, światłoterapia, retinoidy) były dozwolone dopiero po 16 tygodniu badania</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Sponsor:</u> AbbVie</p> <p><u>Ocena jakości wg kryteriów Cochrane Handbook:</u></p> <p>Niskie ryzyko błędu wynikającego z selekcji, związanego ze znajomością interwencji, z oceną punktów końcowych, z wykluczeniem i z raportowaniem oraz niejasne ryzyko błędu związanego z utajeniem kodu randomizacji.</p>	<p>24 tyg.</p>



Nazwa	Populacja	Interwencja	Metodyka	Okres obserwacji
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• UPA 15 mg QD N= 211</li> <li>• UPA 30 mg QD N = 218</li> <li>• PLC N= 212</li> </ul>		

W rozdziałach poniżej, w celach poglądowych przedstawiono wyniki dla głównych punktów końcowych z badań *SELECT-PsA 1* i *SELECT-PsA 2*. Uwzględniono jedynie dane dla UPA stosowanego w dawce 15 mg raz dziennie oraz dane dla grupy kontrolnej stosującej PLC.

W tabeli poniżej przedstawiono definicje dla głównych punktów końcowych z badań *SELECT-PsA 1* i *SELECT-PsA 2*.

**Tabela 44.**  
**Definicje punktów końcowych analizowanych w badaniach *SELECT-PsA 1* i *SELECT-PsA 2***

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian
ACR <sup>33</sup>	<p><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>ACR20/ACR50/ACR70 określano na podstawie <math>\geq 20\%/50\%/70\%</math> poprawie TJC i SJC oraz <math>\geq 3</math> z 5 miar (ocena bólu wg chorego (NRS), oceny aktywności choroby wg chorego i lekarza (NRS), wyniku HAQ -DI lub hs-CRP).</p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR20 w tygodniu 12. był pierwszorzędnym punktem końcowym badania.</p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR50/70 w tygodniu 12. i ACR20 w tygodniu 2. był dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym.</p>	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia</p>
PASI <sup>34</sup>	<p><b><u>PASI 75, PASI 90, PASI 100</u></b></p> <p>PASI jest miarą ciężkości łuszczycy w 4 lokalizacjach anatomicznych (głowa, kończyny górne, tułów i kończyny dolne) ocenianych pod kątem rumienia, stwardnienia i złuszczenia w 5-stopniowej skali. Na podstawie rozległości zmian chorobowych w danym miejscu anatomicznym, obszarowi dotkniętemu chorobie przypisuje się wartość liczbową.</p> <p>Zazwyczaj wyniki <math>\leq 3</math> reprezentują łagodną chorobę, wyniki 3-15 reprezentują umiarkowaną chorobę, wyniki <math>&gt; 15</math> są uważane za związane z ciężką chorobą.</p> <p>W badaniu <i>SELECT-PsA 1</i> odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 75, był drugorzędowym punktem końcowym kontrolowanym wielokrotnie.</p> <p>Oceniany w 24 tyg. badania.</p> <p>W badaniu <i>SELECT-PsA 2</i> odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 75 był drugorzędowym punktem końcowym kontrolowanym wielokrotnie, oceniany u chorych z łuszczycą BSA <math>\geq 3\%</math> na początku badania.</p> <p>Oceniany w 16 tyg. badania.</p> <p>W badaniu <i>SELECT-PsA 2</i> odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 90/100 był eksploracyjnym punktem końcowym badania.</p>	<p>Wyższe wyniki wskazują na cięższy przebieg choroby, a tym samym mniejszą skuteczność leczenia.</p>

<sup>33</sup> wskaźnik Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego

<sup>34</sup> wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian
HAQ-DI <sup>35</sup>	<p>HAQ-DI zgłaszany jest przez samych chorych. Oblicza się go jako średnią wyników w zakresie 0-3 w 8 następujących kategoriach: ubieranie się i pielęgnacja, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, zasięg, chwyt i aktywność. Maksymalny wynik dla wszystkich pytań w każdej kategorii jest uznawany za wynik dla tej kategorii. Wynik HAQ-DI jest obliczany poprzez zsumowanie skorygowanych wyników kategorii i podzielenie przez liczbę kategorii, na które udzielono odpowiedzi. Nie można obliczyć HAQ-DI, jeśli badany nie ma wyników w co najmniej 6 kategoriach.</p> <p>W obu badaniach zmiana wyniku HAQ-DI względem wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym kontrolowanym wielokrotnie.</p> <p>W obu badaniach punkt końcowy oceniany w 12 tyg. badania.</p>	<p>Wyższe wyniki odzwierciedlają większą niepełnosprawność.</p> <p>Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego. Im niższy wynik kwestionariusza HAQ-DI tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia.</p>
SF-36	<p>Kwestionariusz składający się z 36 ogólnych pytań zdrowotnych i 2 części: fizycznej i psychicznej. Dla każdego komponentu wynik jest obliczany przy użyciu 8 subdomen: funkcjonowanie fizyczne, role fizyczne, ból ciała, ogólny stan zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, rola emocjonalna i zdrowie psychiczne.</p> <p>W obu badaniach zmiana wyniku SF-36 względem wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym kontrolowanym wielokrotnie.</p> <p>W obu badaniach punkt końcowy oceniany w 12 tyg. badania.</p>	<p>Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik, tym mniejsze upośledzenie funkcjonowania fizycznego chorego i tym większa skuteczność leczenia.</p>

Źródło: opracowanie własne

## 15.1. Ocena skuteczności

### Badanie SELECT-PsA 1

W populacji chorych na łuszczycowe zapalenie stawów analiza skuteczności upadacytyribu 15 mg względem ADA i względem PLC została przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania *SELECT-PsA 1* (ab. konf. McInnes 2020) oraz uzupełniono ją danymi EMA 2021. Do badania włączani byli jedynie chorzy z aktywną postacią choroby (definiowaną jako  $\geq 3$  tkliwe stawy i  $\geq 3$  obrzęknięte stawy) z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jeden niebiologiczny LMPCh.

<sup>35</sup> kwestionariusz służący do oceny upośledzenia stanu zdrowia

Pierwszorzędowy punkt końcowy tj. odpowieź ACR 20 w 12 tyg. leczenia odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie UPA (70,6%) niż w grupie PLC (36,2%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej UPA. Niska wartość parametru NNT wynosząca 3 świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Istotną statystycznie przewagę UPA nad PLC wykazano w badaniu również w przypadku częstości występowania odpowiedzi ACR50, ACR70, PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100.

Istotną statystycznie przewagę UPA nad PLC wykazano w przypadku częstości występowania minimalnej aktywności choroby (MDA), ocenianą w 24 tyg. terapii.

W ramach badania *SELECT-PsA 1* w 24 tygodniu terapii oceniano również częstość ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz ustąpienia zapalenia palców. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych wystąpiło u 53,7% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 32,4% chorych w grupie PLC, z kolei ustąpienie zapalenia palców – u 76,5% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 39,7% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy UPA.

Jakość życia oceniano w badaniu *SELECT-PsA 1* na podstawie kwestionariusza HAQ-DI oraz SF-36 po 12 tygodniach terapii. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Korzystny wpływ UPA wykazano również w przypadku punktów końcowych dotyczących: zmiany oceny bólu w stosunku do wartości wyjściowych w skali NRS, zmiany oceny zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowych, zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w kwestionariuszu SAPS (ocena objawów łuszczycy) oraz progresji radiologicznej. W przypadku wszystkich powyższych punktów końcowych wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na korzyść terapii UPA względem placebo.

### Badanie *SELECT-PsA 2*

W populacji chorych na łuszczycowe zapalenie stawów analiza skuteczności upadacytynibu 15 mg względem PLC została przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania *SELECT-PsA 2* (Mease 2020). Do badania włączani byli jedynie chorzy z aktywną postacią choroby (definiowaną jako  $\geq 3$  tkliwe stawy i  $\geq 3$  obrzęknięte stawy) z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jeden biologiczny LMPCh.

Pierwszorzędowy punkt końcowy tj. odpowieź ACR 20 w 12 tyg. leczenia odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie UPA (56,9%) niż w grupie PLC (24,1%). Różnica między

---

grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej UPA. Niska wartość parametru NNT wynosząca 4 świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Istotną statystycznie przewagę UPA nad PLC wykazano w badaniu również w przypadku częstości występowania odpowiedzi ACR50, ACR70, PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 zarówno w 12 jak i 24 tyg. terapii.

Istotną statystycznie przewagę UPA (25,1%) nad PLC (2,8%) wykazano w przypadku częstości występowania minimalnej aktywności choroby (MDA), ocenianą w 24 tyg. terapii.

W ramach badania *SELECT-PsA 1* w 24 tygodniu terapii oceniano również częstość ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniętych oraz ustąpienia zapalenia palców. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych wystąpiło u 39,1% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 20,1% chorych w grupie PLC, z kolei ustąpienie zapalenia palców u 63,6% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 35,9% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy UPA.

Jakość życia oceniano w badaniu *SELECT-PsA 1* na podstawie kwestionariusza HAQ-DI oraz SF-36 po 12 tygodniach terapii. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Korzystny wpływ UPA wykazano również w przypadku punktów końcowych dotyczących: zmiany oceny bólu w stosunku do wartości wyjściowych w skali NRS, zmiany oceny zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowych, zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w kwestionariuszu SAPS (ocena objawów łuszczycy). W przypadku wszystkich powyższych punktów końcowych wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na korzyść terapii UPA względem placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

Tabela 45.

Porównawcza ocena skuteczności UPA vs PLC na podstawie wyników badań *SELECT-PsA 1* i *SELECT-PsA 2* – zmienne dichotomiczne

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS <sup>s</sup>
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>ACR</b>											
<i>SELECT-PsA 1</i> (ab. konf. McInnes 2020)	2 tyg.	ACR20	Chorzy z aktywną postacią choroby (≥3 tkliwe stawy i ≥3 obrzęknięte stawy) po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji ≥1 bLMPCh	121 (28,2)*	429	32 (30,2)	423	2,87 (2,00; 4,11)	0,16 (0,11; 0,21)	7 (5; 9)	TAK p<0,001**
	12 tyg.			303 (70,6)*		23 (19,5)		4,24 (3,18; 5,66)	0,34 (0,28; 0,41)	3 (2; 4)	TAK p<0,001**
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.			315 (73,4)*		191 (45,2)*		3,36 (2,52; 4,47)	0,28 (0,22; 0,35)	4 (3; 5)	TAK p<0,05**
<i>SELECT-PsA 2</i> (Mease 2020)	2 tyg.			69 (32,7)	211	23 (10,8)	212	3,99 (2,37; 6,71)	0,22 (0,14; 0,29)	5 (4; 8)	TAK p<0,001**
	12 tyg.			120 (56,9)		51 (24,1)		4,16 (2,75; 6,31)	0,33 (0,24; 0,42)	4 (3; 5)	TAK p<0,001**
	24 tyg.			125 (59,2)*		43 (20,3)*		5,71 (3,71; 8,81)	0,39 (0,30; 0,48)	3 (3; 4)	TAK p≤0,05**
<i>SELECT-PsA 1</i> (ab. konf. McInnes 2020)	12 tyg.	ACR50	Chorzy z aktywną postacią choroby (≥3 tkliwe stawy i ≥3 obrzęknięte stawy) po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji ≥1 bLMPCh	161 (37,5)*	429	56 (13,2)*	423	3,94 (2,80; 5,54)	0,24 (0,19; 0,30)	5 (4;6)	TAK p<0,001**
	<i>EMA 2021</i>			24 tyg.		225 (52,4)*		80 (18,9)*	4,73 (3,47; 6,44)	0,34 (0,28; 0,40)	3 (3; 4)
<i>SELECT-PsA 2</i> (Mease 2020)	12 tyg.			67 (31,8)	211	10 (4,7)	212	9,40 (4,68; 18,89)	0,27 (0,20; 0,34)	4 (3; 5)	TAK p<0,001**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS <sup>s</sup>
				n (%)	N	n (%)	N				
	24 tyg.			81 (38,4)*		20 (9,4)*		5,98 (3,49; 10,24)	0,29 (0,21; 0,37)	4 (3; 5)	TAK p ≤ 0,05**
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	12 tyg.	ACR70	Chorzy z aktywną postacią choroby (≥3 tkliwe stawy i ≥3 obrzęknięte stawy) po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji ≥1 bLMPCh	67 (15,6)*	429	10 (2,4)*	423	7,64 (3,88; 15,08)	0,13 (0,10; 0,17)	8 (6; 10)	TAK p < 0,001**
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.			123 (28,7)*		22 (5,2)*		7,33 (4,55; 11,81)	0,23 (0,19; 0,28)	5 (4; 6)	TAK p < 0,05**
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	12 tyg.			18 (8,5)	1 (0,5)	19,68 (2,60; 148,81)	0,08 (0,04; 0,12)	13 (9; 25)	TAK p < 0,001**		
	24 tyg.			41 (19,4)*	2 (0,9)*	25,32 (6,04; 106,20)	0,18 (0,13; 0,24)	6 (5; 8)	TAK p ≤ 0,05**		
<b>MDA</b>											
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	MDA	Chorzy z aktywną postacią choroby (≥3 tkliwe stawy i ≥3 obrzęknięte stawy) po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji ≥1 bLMPCh	157 (36,6)*	429	52 (12,3)*	423	4,12 (2,90; 5,85)	0,24 (0,19; 0,30)	5 (4; 6)	TAK p < 0,001**
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>				53 (25,1)		211		6 (2,8)	212	11,52 (4,83; 27,47)	0,22 (0,16; 0,29)
<b>LDI</b>											
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	LDI=0	Chorzy z aktywną postacią choroby (≥3 tkliwe stawy i ≥3 obrzęknięte stawy) po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji ≥1 bLMPCh	104 (76,5)*	136	50 (39,7)*	126	4,94 (2,90; 8,42)	0,37 (0,26; 0,48)	3 (2; 4)	TAK p < 0,001**
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	12 tyg.			35 (63,6)		55		23 (35,9)	64	3,12 (1,47; 6,60)	0,28 (0,10; 0,45)
<b>LEI</b>											

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS <sup>s</sup>
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>SELECT-PsA 1</i> (ab. konf. <i>McInnes 2020</i> )	24 tyg.	LEI=0	Chorzy z aktywną postacią choroby (≥3 tkliwe stawy i ≥3 obrzęknięte stawy) po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji ≥1 bLMPCh	145 (53,7)*	270	78 (32,4)*	241	2,42 (1,69; 3,48)	0,21 (0,13; 0,30)	5 (4; 8)	TAK p<0,001**
<i>SELECT-PsA 2</i> ( <i>Mease 2020</i> )	12 tyg.			52 (39,1)		133					29 (20,1)
<b>PASI</b>											
<i>SELECT-PsA 1</i> (ab. konf. <i>McInnes 2020</i> )	16 tyg.	PASI75	Chorzy z aktywną postacią choroby (≥3 tkliwe stawy i ≥3 obrzęknięte stawy) po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji ≥1 bLMPCh	134 (62,6)*	214	45 (21,3)*	211	6,18 (4,02; 9,50)	0,41 (0,33; 0,50)	3 (2; 3)	TAK p<0,001**
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.			137 (64,0)*		56 (26,5)*					4,92 (3,26; 7,45)
<i>SELECT-PsA 2</i> ( <i>Mease 2020</i> )	16 tyg.			68 (52,3)	130	21 (16,0)	131	5,75 (3,22; 10,26)	0,36 (0,26; 0,47)	3 (3; 4)	TAK p<0,001**
	24 tyg.			70 (53,8)*		25 (19,1)*					4,95 (2,84; 8,62)
<i>SELECT-PsA 1</i> (ab. konf. <i>McInnes 2020</i> )	16 tyg.	PASI90	Chorzy z aktywną postacią choroby (≥3 tkliwe stawy i ≥3 obrzęknięte stawy) po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji ≥1 bLMPCh	82 (38,3)*	214	26 (12,3)*	211	4,42 (2,70; 7,25)	0,26 (0,18; 0,34)	4 (3; 6)	TAK p<0,001**
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.			89 (41,6)*		35 (16,6)*					3,58 (2,28; 5,63)
<i>SELECT-PsA 2</i> ( <i>Mease 2020</i> )	16 tyg.			45 (34,6)*	130	11 (8,4)*	131	5,78 (2,82; 11,81)	0,26 (0,17; 0,36)	4 (3; 6)	TAK p≤0,05**
	24 tyg.			47 (36,2)*		9 (6,9)*					7,68 (3,57; 16,51)
<i>SELECT-PsA 1</i> (ab. konf. <i>McInnes 2020</i> )	16 tyg.	PASI100	Chorzy z aktywną postacią choroby (≥3 tkliwe stawy i ≥3)	51 (23,8)*	214	15 (7,1)*	211	4,09 (2,22; 7,54)	0,17 (0,10; 0,23)	6 (5; 10)	TAK p<0,001**



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS <sup>s</sup>
				n (%)	N	n (%)	N				
EMA 2021	24 tyg.		obrzęknięte stawy) po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji $\geq 1$ bLMPCh	57 (26,6)*		21 (10,0)*		3,28 (1,91; 5,65)	0,17 (0,10; 0,24)	6 (5; 10)	TAK p<0,05**
SELECT-PsA 2 (Mease 2020)	16 tyg.			33 (25,4)*	130	8 (6,1)*	131	5,23 (2,31; 11,84)	0,19 (0,11; 0,28)	6 (4; 10)	TAK p $\leq$ 0,05**
	24 tyg.			29 (22,3)*		6 (4,6)*		5,98 (2,39; 14,97)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)	TAK p $\leq$ 0,05**
<b>sIGA</b>											
SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)	16 tyg.	sIGA=0	Chorzyż aktywną postacią choroby ( $\geq 3$ tkliwe stawy i $\geq 3$ obrzęknięte stawy) po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji $\geq 1$ bLMPCh	b/d (41,9)*	b/d	b/d (10,9)*	b/d	n/o*	n/o*	n/o*	TAK p <0,001**
SELECT-PsA 2 (Mease 2020)				63 (36,8)	171	15 (9,2)	163	5,76 (3,11; 10,65)	0,28 (0,19; 0,36)	4 (3; 6)	TAK p <0,001*

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

\*\*wartość podana w publikacji

## 15.2. Ocena bezpieczeństwa

### Badanie SELECT-PsA 1

W badaniu zgon odnotowano jedynie w grupie stosującej PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia zostały odnotowane u 3,3% chorych stosujących upadacytynib, 3,7% chorych stosujących ADA oraz 3,1% chorych otrzymujących placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W przypadku porównania UPA vs ADA najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia ogółem (ok. 39% chorych w obu grupach), zaburzenia czynności wątroby (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg vs ok. 4% chorych w grupie PLC) oraz zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg vs ok. 1,4% chorych w grupie PLC). Różnice między grupami były znamienne statystycznie dla ogólnej liczby zdarzeń niepożądanych, zaburzeń czynności wątroby oraz zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej. W przypadku porównania najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia ogółem (ok. 39% chorych w grupie UPA 15 mg vs 34% chorych w grupie ADA 40 mg), zaburzenia czynności wątroby (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg vs ok. 16% chorych w grupie ADA 40 mg) oraz zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg względem ok. 6% chorych w grupie ADA 40 mg). Różnice między grupami były znamienne statystycznie dla zaburzeń czynności wątroby.

### Badanie SELECT-PsA 2

W badaniu zgon odnotowano jedynie w grupie stosującej PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia zostały odnotowane u 5,7% chorych stosujących upadacytynib oraz 1,9% chorych otrzymujących placebo. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia ogółem (ok. 33% chorych w grupie UPA oraz ok. 34% w grupie PLC). Różnica między grupami była istotna statystycznie na niekorzyść UPA.

## 15.3. Wnioski

Przedstawione wyniki wskazują, że stosowanie UPA jest związane z istotną poprawą parametrów dotyczących aktywności obwodowej spondyloartropatii w porównaniu z PLC. Również profil bezpieczeństwa UPA w leczeniu obwodowej postaci choroby jest spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym w innych wskazaniach.

UPA u chorych z aktywną postacią ŁZS został objęty refundacją w leczeniu ŁZS w ramach Programu lekowego B.35 od 1 lipca 2022 roku. Zgodnie z danymi literaturowymi ŁZS jest jednym z typów spondyloartropatii obwodowych. Na zasadność ekstrapolacji danych wskazują także eksperci kliniczni [Stajszyk 2021]. Zasadne jest uznanie dowodów naukowych dostępnych dla upadacytyribu za komplementarne względem siebie i zapewniające całościowy obraz działania leku w spondyloartropatiach.

Zasadnym jest objęcie finansowaniem UPA zarówno w osiowej, jak i obwodowej spondyloartropatii. Należy podkreślić iż jest to zgodne z aktualnym Stanowiskiem PTR, według którego nowe leki w leczeniu spondyloartropatii powinny być dostępne w pełnym zakresie wskazań (tzn. w spondyloartropatii osiowej i obwodowej).

## 16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocena korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Rinvoq® została oceniona na podstawie dokumentu *EMA 2022*.

UPA w dawce 15 mg wykazuje kliniczne istotne i silne działanie, mierzone za pomocą szeregu kluczowych parametrów ocenianych, w docelowej populacji chorych na spondyloartropatie bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Korzyści ze stosowania upadacytyribu w analizowanej populacji potwierdzają zarówno pierwszo- jak i drugorzędowe punkty końcowe, oceniające różne aspekty choroby. Pomimo, że istnieje niepewność co do dokładnej wielkości efektu w długoterminowej skuteczności leczenia, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że stosowanie upadacytyribu po 14 tygodniu może prowadzić do utrzymania korzyści z leczenia.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa upadacytyribu w tej grupie chorych są ogólnie zgodne z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa upadacytyribu w grupie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz z profilem bezpieczeństwa zatwierdzonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL Rinvoq®] oraz planie zarządzania ryzykiem.

Wśród ważnych zidentyfikowanych zagrożeń w dokumencie *EMA 2022* wskazano: neutropenię, anemię oraz zaburzenia czynności wątroby. W dokumencie *EMA 2022* jako ważne potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem leku Rinvoq® wskazano również nowotwory, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe,

---

perforacje przewodu pokarmowego oraz wady rozwojowe płodu. Należy jednak podkreślić, że zdarzenia te nie zostały zaobserwowane w analizowanej populacji chorych.

**Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rinvoq® w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK oceniono jako korzystny.**

## 17. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Rinvoq®;
- FDA 2022;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

### 17.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 17.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

##### Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna, cyklosporyna, takrolimus i leki biologiczne z grupy LMPCh lub inne inhibitory kinaz janusowych (JAK) i nie zaleca się go do stosowania w takich skojarzeniach, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.

##### Ciężkie zakażenia

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

Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

---

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

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

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

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

### **Gruźlica**

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem chorych należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Upadacytynibu nie należy podawać chorym z czynną gruźlicą. U chorych z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub u chorych z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze.

Zaleca się konsultację z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego chorego jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego.

Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan chorych w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym chorych z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

---

---

## Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem *Herpes*. Wydaje się, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest większe u Japończyków leczonych upadacytytibem. Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia upadacytytibem do czasu ustąpienia epizodu.

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytytibem i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować chorych w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Chorzy, u których wykryto przeciwciała anty-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Chorzy, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia upadacytytibem wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

## Szczepienia

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

## Nowotwory złośliwe

U chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Aktualnie dostępne dane kliniczne są ograniczone i prowadzone są badania długoterminowe.

W badaniach klinicznych upadacytytibu obserwowano nowotwory złośliwe. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia upadacytytibem przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznaniem nowotworem złośliwym innym niż leczony z powodzeniem rak skóry niebędący czerniakiem lub decydując o kontynuacji leczenia upadacytytibem u chorych, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

---

---

### *Rak skóry niebędący czerniakiem*

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

### **Nieprawidłowości hematologiczne**

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

### **Zapalenie uchyłków**

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków. Zapalenie uchyłków może powodować perforację przewodu pokarmowego. Upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u chorych z chorobą uchyłkową, a szczególnie u chorych przyjmujących jednocześnie długotrwale leki związane ze zwiększonym ryzykiem zapalenia uchyłków: niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy i opioidy. Jeśli u chorego wystąpią nowe przedmiotowe i podmiotowe objawy brzuszne, należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, aby zapobiec perforacji przewodu pokarmowego.

### **Ryzyko sercowo-naczyniowe**

Chorzy z reumatoidalnym zapaleniem stawów mają zwiększone ryzyko zaburzeń sercowonaczyniowych. U chorych leczonych upadacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.

### **Lipidy**

Leczenie upadacytynibem wiązało się z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Zwiększone stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do wartości przed leczeniem w odpowiedzi na

---



zastosowanie statyn, ale dowody są ograniczone. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność.

### **Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych**

Leczenie upadacytynibem wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, w porównaniu z placebo. Aktywność enzymów należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Zaleca się bezzwłoczne ustalenie przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby.

W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie upadacytynibem do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

### **Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa**

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

#### *Chorzy w podeszłym wieku*

Istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu upadacytynibu w dawce 30 mg raz na dobę u chorych w wieku 65 lat i starszych. Dla tej grupy chorych zalecana dawka w przypadku stosowania długotrwałego wynosi 15 mg raz na dobę.

---

## Reakcje nadwrażliwości

U chorych otrzymujących upadacytynib obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, takie jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości należy odstawić upadacytynib i zastosować odpowiednią terapię.

## Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki upadacytynibu. Dzieci i młodzież płci żeńskiej i (lub) ich rodzice bądź opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym, gdy u chorej wystąpi pierwsza miesiączka podczas przyjmowania upadacytynibu.

## Ciąża, karmienie piersią, płodność

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania UPA u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Upadacytynib wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików powodując zmiany kostne u płodów szczurów i w sercu płodów królików w przypadku narażenia *in utero*.

Upadacytynib jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w czasie leczenia upadacytynibem, należy poinformować rodziców o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Nie wiadomo, czy upadacytynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie upadacytynibu do mleka.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Upadacytynib nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie upadacytynibu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia dla matki.

Nie oceniano wpływu upadacytynibu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na oddziaływanie na płodność.

---

## Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Upadacytynib nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### 17.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 2\%$  chorych w co najmniej jednym wskazaniu z najwyższą częstością wśród przedstawionych wskazań) podczas stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg były zakażenia górnych dróg oddechowych (19,5%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) (8,6%), zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (4,3%), zapalenie oskrzeli (3,9%), nudności (3,5%), neutropenia (2,8%), kaszel (2,2%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej (2,2%) i hipercholesterolemia (2,2%).

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia.

Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu podczas długotrwałego leczenia był ogólnie podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie kontrolowanym placebo we wszystkich wskazaniach.

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

**Tabela 46.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem**

	Upadacytynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli*, **, pólpasiec, opryszczka*, zapalenie mieszków włosowych, grypa, zakażenie układu moczowego	Często
	Zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej, zapalenie uchyłków	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, neutropenia, limfopenia	Często

	Upadacytynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Pokrzywka <sup>^</sup>	Często
	Ciężkie reakcje nadwrażliwości <sup>^^</sup>	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia <sup>**</sup> , hiperlipidemia <sup>*, **</sup>	Często
	Hipertriglicerydemia	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha <sup>*, \$</sup> , nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik <sup>^, \$</sup>	Bardzo często
	Wysypka <sup>*</sup>	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, gorączka	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność CPK we krwi, zwiększona aktywność AIAT <sup>**</sup> , zwiększona aktywność AspAT <sup>**</sup> , zwiększenie masy ciała	Często

\* Przedstawione jako termin zgrupowany

\*\* W badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry częstość występowania dla zapalenia oskrzeli, hipercholesterolemii, hiperlipidemii, zwiększenia aktywności AIAT i AspAT była określana jako niezbyt często

<sup>^</sup> W badaniach dotyczących chorób reumatologicznych częstość występowania dla trądziku była określana jako często i dla pokrzywki jako niezbyt często

<sup>^^</sup> Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy

<sup>\$</sup> W badaniach dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego częstość występowania dla trądziku była określana jako często; ból brzucha był mniej częsty w przypadku upadacytynibu niż placebo.

## 17.2. Opis wybranych działań niepożądanych

### Reumatoidalne zapalenie stawów

#### Zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u chorych leczonych jednocześnie lekami z grupy LMPCh, częstość występowania zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 27,4% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 20,9% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą metotreksat (MTX), częstość występowania zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 19,5% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w monoterapii w porównaniu z 24,0% w grupie otrzymującej MTX. Łączna długookresowa częstość występowania zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg

---

we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy (2 630 chorych) wynosiła 93,7 zdarzeń na 100 pacjento-lat.

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

#### *Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)*

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

Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupie otrzymującej upadacytytib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 3,7 zdarzenia na 100 pacjento-lat. W większości przypadków półpasiec obejmował jeden dermatom i nie miał ciężkiego przebiegu.

#### *Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych*

W kontrolowanych placebo badaniach, w których chorzy otrzymywali jednocześnie leki z grupy LMPCh, w okresie do 12/14 tygodni zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)  $\geq 3$  x górna

---

granica normy (GGN) w co najmniej jednym oznaczeniu u 2,1% oraz 1,5% chorych leczonych upadacytytibem 15 mg, w porównaniu z odpowiednio 1,5% oraz 0,7% chorych otrzymujących placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych miało charakter bezobjawowy i przejściowy.

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

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

#### *Zwiększone stężenie lipidów*

Leczenie upadacytytibem 15 mg było związane ze zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL. Nie stwierdzono zmian w stosunku LDL/HDL. Zwiększenie stężeń obserwowano po 2 do 4 tygodniach leczenia i utrzymywały się one na stałym poziomie podczas długookresowego leczenia.

#### *Fosfokinaza kreatynowa (CPK)*

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

#### *Neutropenia*

W kontrolowanych placebo badaniach, w których chorzy otrzymywali jednocześnie leki z grupy LMPCh, w okresie do 12/14 tygodni zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej  $1 \times 10^9$  komórek/l w co najmniej jednym oznaczeniu wystąpiło u 1,1% i  $<0,1\%$  chorych odpowiednio w grupach otrzymujących upadacytytib 15 mg i w grupach otrzymujących placebo. W badaniach

klinicznych w odpowiedzi na ANC < 1 x 10<sup>9</sup> komórek/l leczenie przerywano. Średnia liczba neutrofilii zmniejszała się w okresie 4 do 8 tygodni. Zmniejszona liczba neutrofilii utrzymywała się na stabilnym, niższym niż przed rozpoczęciem leczenia poziomie, również podczas kontynuacji terapii.

#### Spondyloartropatia osiowa

Zasadniczo profil bezpieczeństwa obserwowany u chorych z czynną spondyloartropatią osiową leczonych upadacytytibem w dawce 15 mg był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Nie odnotowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa.

### **17.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA**

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem upadacytynibu są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- ciężkie zakażenia;
- reakcje nadwrażliwości;
- perforacje przewodu pokarmowego;
- nieprawidłowości hematologiczne;
- toksyczny wpływ dla zarodka i płodu;
- szczepienia.

### **17.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC**

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez Światową Organizację Zdrowia odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**



Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, badania diagnostyczne, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądka i jelit.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, procedury medyczne i chirurgiczne, badania diagnostyczne.

**Tabela 47.**

**Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych upadacytynibem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
<b>Baza ADRReport (data zbierania danych: 03.01.2022r.)</b>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	830
Zaburzenia żołądka i jelit	489
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	529
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>855</b>
Badania diagnostyczne	536
<b>Baza WHO (data zbierania danych: 03.01.2022r.)</b>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	5 008
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3 912
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>5 303</b>
Badania diagnostyczne	2 382
Procedury medyczne i chirurgiczne	3 086



## 18. Ograniczenia

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

### Porównanie bezpośrednie:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących upadacytytib z certolizumabem pegol, etanerceptem, iksekizumabem i sekukinumabem. Wyniki przeprowadzonego przeglądu rejestrów badań klinicznych także nie wskazują, aby w najbliższej przyszłości miało pojawić się takie badanie (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania dla UPA w porównaniu z aktywnym komparatorem). Dlatego też, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, porównawcza ocena UPA względem wybranych komparatorów została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego (NMA) oraz uzupełniona wynikami porównań pośrednich metodą Buchera. Należy jednak mieć na uwadze, że porównanie pośrednie (w tym NMA) cechuje mniejsza wiarygodność, niż porównanie bezpośrednie, przez co wyniki NMA należy traktować z większą ostrożnością. Jednocześnie, wnioski z NMA i porównania pośredniego metodą Buchera są spójne, co wskazuje na ich stosunkowo wysoką jakość. Wyniki dla UPA dla punktów końcowych rozpatrywanych w ramach porównań pośrednich zostały uwzględnione na podstawie danych z badania *SELECT-AXIS 2*. Wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *SELECT-AXIS 2*, w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa UPA względem PLC także przedstawiono w ramach analizy;
- w badaniu *SELECT-AXIS 2* ocenę w ramach fazy randomizowanej prowadzono maksymalnie po 14 tygodniach leczenia. Zgodnie z *ChPL Rinvoq®* odpowiedź kliniczna powinna zostać oceniona w czasie 16 tygodni. Różnica ta nie jest jednak klinicznie istotna. Co więcej, dane wejściowe do porównań pośrednich dla komparatorów dotyczą okresu obserwacji wynoszącego 12 tyg. (ETA i CER) lub 16 tyg. (IKS, SEK), dlatego wyniki dla UPA uzyskane po 14 tygodniach można uznać za w pełni adekwatne;
- wyniki dla fazy przedłużonej badania *SELECT-AXIS 2* były dostępne wyłącznie dla grupy chorych, którzy kontynuowali stosowanie UPA. W grupie PLC chorzy mogli rozpocząć terapię aktywną interwencją w związku z czym dane długookresowe dla

grupy kontrolnej nie są dostępne. Jednak tak jak wskazano powyżej długookresowe stosowanie PLC jest nieetyczne. W raporcie uwzględniono dostępne wyniki dla fazy przedłużonej badania *SELECT-AXIS 2* dla 52 tygodni przedstawiane w dokumencie *EMA 2022* (w wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono opublikowanej pełnotekstowej publikacji zawierającej dane z fazy przedłużonej badania *SELECT-AXIS 2*).

- część wyników z badania *SELECT-AXIS 2* nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z dokumentu *EMA 2022*;
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów.

#### NMA i porównanie pośrednie metodą Buchera:

- populacja badana w badaniach włączonych do NMA nieznacznie różniła się między poszczególnymi badaniami (m.in. w zakresie kryteriów włączenia, danych demograficznych czy liczebności) i jest ona szersza niż wnioskowana (m.in. w zakresie wcześniej stosowanej terapii NLPZ);
- włączone do NMA badania różniły się pod kątem możliwości i rodzaju leczenia wspomagającego stosowanego w czasie trwania badania;
- stwierdzono rozbieżności w zakresie czasu trwania fazy kontrolowanej placebo badania *SELECT-AXIS 2* oraz badań dla komparatorów:
  - dla UPA okres obserwacji wynosił maksymalnie 14 tygodni;
  - dla CER okres obserwacji dla badania *RAPID-axSpA* wynosił 12 tygodni;
  - dla ETA okres obserwacji wynosił 12 tygodni;
  - dla IKS okres obserwacji wynosił 12 tygodni;
  - dla SEK okres obserwacji wynosił 16 tygodni.

Równocześnie należy zaznaczyć, że w przypadku wskazanych leków czas trwania okresu obserwacji nie może być identyczny gdyż według odpowiednich ChPL: dla UPA odpowiedź kliniczna powinna zostać oceniona w czasie 16 tygodni leczenia, dla CER, ETA, w czasie 12 tygodni leczenia, dla IKS w czasie 16 tygodni, a dla SEK w czasie 16 tygodni leczenia. Takie podejście jest często stosowane w NMA dla badań

---

dotyczących terapii chorób o podłożu zapalnym takich jak np. łuszczyca, ŁZS czy ZZSK.

- na podstawie dostępnych danych nie było możliwe porównanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA i komparatorów dla okresu obserwacji dłuższego niż 12-16 tygodni ze względu na brak danych dla wspólnej referencji (PLC) dla dłuższego okresu obserwacji. W większości badań włączonych do analizy po określonym czasie chorzy przechodzili z fazy kontrolowanej placebo do fazy otwartej, w której wszyscy uczestnicy badania otrzymywali substancję czynną. Należy jednak mieć na uwadze, że prowadzenie długoterminowych badań z udziałem ramienia PLC jest utrudnione ze względów etycznych.
-

## 19. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach niniejszej analizy dokonano porównania UPA z lekami wskazanymi w *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako komparatory (tj. SEK, CER, ETA, IKS) w populacji chorych na SpA bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK.

### 19.1. Porównanie UPA względem leków biologicznych

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z aktywnymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego.

Porównania pośrednie przeprowadzono na podstawie wyników badania randomizowanego *SELECT-AXIS 2* dotyczącego porównania UPA względem PLC oraz badań dla komparatorów, które również obejmowały porównania względem PLC (badania *COAST-X*, *C-axSpAnd*, *C-axSpAnd*, *EMBARK*, *PREVENT*, *RAPID-axSpA*).

Metaanaliza sieciowa umożliwia jednoczesne porównywanie wielu interwencji. NMA łączy bowiem dowody bezpośrednie i pośrednie, aby wzmocnić wnioskowanie dotyczące względnych skutków leczenia. W toku realizacji projektu przeprowadzono metaanalizę sieciową, jak równie zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego metodą Buchera. Analizowano wyłącznie wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 12-16 tygodni.

#### Ocena skuteczności

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących UPA z wybranymi komparatorami, wykonano metaanalizę sieciową oraz dodatkowo przedstawiono wyniki porównań pośrednich metodą Buchera. Wyniki analizowano dla 12-16 tygodni okresu obserwacji. Horyzont ten odpowiada czasowi oceny odpowiedzi na leczenie określone w *Programie lekowym B.82* i w ChPL.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach uzupełnienia analiz przygotowano również porównanie pośrednie metodą Buchera dla maksymalnego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodni. Wyniki tych porównań również wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy UPA a inhibitorami IL-17 (tj. SEK i IKS) w częstości występowania odpowiedzi ASAS40 oraz BASDAI50. Nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera dla 52 tygodni dla UPA względem inhibitorów TNF-alfa.

### **Ocena bezpieczeństwa**

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

Zgodnie z danymi przedstawionymi w ChPL wśród chorych stosujących UPA (w porównaniu do komparatorów) nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych w kategoriach takich jak nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia oka, ucha i błędnika, zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia układu rozrodczego i piersi oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

W przypadku zakażeń i zarażeń pasożytniczych, podczas stosowania UPA bardzo często odnotowano występowanie jedynie zakażeń górnych dróg oddechowych. Natomiast wśród chorych przyjmujących pozostałe leki raportowano (oprócz zakażeń górnych dróg oddechowych) bardzo często występujące zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne, zakażenia górnych dróg oddechowych czy zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem *herpes*). W przypadku zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia,

u chorych przyjmujących inne leki biologiczne odnotowywano m.in. zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, astmę, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wodnisty wyciek z nosa, śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy, zwłóknienie płuc. Chorych przyjmujących UPA dotyczył jedynie kaszel. Wśród zaburzeń ogólnych u chorych stosujących UPA raportowano natomiast gorączkę i zmęczenie, zaś w przypadku komparatorów zgłaszano odczyn w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, dreszcze, obrzęk, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagle zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca czy przetoki.

Wnioski sformułowane na podstawie zestawienia długookresowych wyników bezpieczeństwa UPA i komparatorów są spójne z przedstawionymi powyżej. W ramach uzupełnienia analiz przygotowano porównanie pośrednie metodą Buchera dla maksymalnego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie. W przypadku porównania UPA względem IKS wykazano, że profile bezpieczeństwa tych leków są porównywalne. Wyniki porównań pośrednich dla UPA względem SEK wskazują na porównywalne bezpieczeństwo analizowanej interwencji i komparatora w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia w czasie 52 tygodni oraz istotnie statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem u chorych przyjmujących UPA.

## **19.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa UPA w leczeniu spondyloartropatii obwodowej**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego (dla porównania bezpośredniego) dla UPA odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne które dotyczyło jedynie spondyloartropatii osiowej. Do spondyloartropatii w przeważnie obwodowej postaci należy m.in. łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS). Upadacytytib u chorych z aktywną postacią ŁZS objęty jest finansowaniem od ponad roku (refundacja w leczeniu ŁZS w ramach Programu lekowego B.35 od 1 lipca 2022 roku). Wyniki wskazują, że stosowanie UPA jest związane z istotną poprawą parametrów dotyczących skuteczności ŁZS w porównaniu z PLC, a profil bezpieczeństwa UPA w leczeniu ŁZS jest spójny z profilem bezpieczeństwa w innych wskazaniach.

**Zasadnym jest objęcie finansowaniem UPA zarówno w osiowej jak i obwodowej spondyloartropatii. Należy podkreślić iż jest to zgodne z aktualnym Stanowiskiem PTR,**

według którego nowe leki w leczeniu spondyloartropatii powinny być dostępne w pełnym zakresie wskazań (tzn. w spondyloartropatii osiowej i obwodowej).

### 19.3. Porównanie UPA względem PLC

Poza wynikami NMA wykonanej w celu porównania interwencji badanej z komparatorami, w celu kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa upadacytyribu, w raporcie uwzględniono wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *SELECT-AXIS 2* (publikacja *Deodhar 2022*). Oceny dokonano dla porównania UPA względem PLC<sup>36</sup>. W obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające tj. ksLMPCh lub doustne glukokortykoidy, leki przeciwbólowe i NLPZ. W raporcie uwzględniono także dane przedstawione w dokumencie *EMA 2022*.

#### Ocena skuteczności

Pierwszorzędowy punkt końcowy tj. odpowiedź ASAS40 odnotowano po 14 tygodniach leczenia istotnie statystycznie częściej w grupie UPA (44,9%) niż w grupie PLC (22,5%). Niska wartość parametru NNT wynosząca 5 świadczy o dużej sile badanej interwencji. Analiza zmiany aktywności choroby względem wartości początkowych wg ASDAS i BASDAI po 14 tygodniach terapii wykazała również znamienne statystycznie większe zmniejszenie aktywności choroby u chorych leczonych UPA w porównaniu z PLC. Wykazano także istotnie korzystny wpływ UPA na redukcję nasilenia bólu kręgosłupa. Szczegółowe wyniki dla kluczowych punktów końcowych wraz z oceną istotności statystycznej zostały zebrane w poniższej tabeli.

---

<sup>36</sup> W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla UPA±BSC vs PLC±BSC

**Tabela 48.**  
**Podsumowanie kluczowych wyników z badania SELECT-AXIS 2**

Punkt końcowy	UPA (N=157)	PLC (N=156)
<b>Odpowiedź ASAS40 – pierwszorzędowy punkt końcowy</b>		
Definicja	Odpowiedź ASAS40 zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy w 14. tygodniu badania uzyskali poprawę w aktywności choroby o $\geq 40\%$ oraz bezwzględną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej o $\geq 2$ jednostki (zakres 0-10) w co najmniej 3 z następujących 4 domen: ogólna ocena chorego (ogólna ocena chorego dotycząca aktywności choroby), punktacja bólu pleców (liczbowa ocena bólu pleców), funkcjonowanie (wskaźnik BASFI) oraz punktacja zapalenia (średnia z pytania BASDAI 5 (nasilenie sztywności porannej) i 6 (czas trwania sztywności porannej), bez pogorszenia w pozostałych domenach.	
Odsetek (%)	70 (44,9)	35 (22,5)
RD (95% CI), NNT	0,23 (0,12; 0,33); NNT=5 IS=TAK; $p < 0,0001$ Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
<b>Odpowiedź DeBASDAI50 – drugorzędowy punkt końcowy</b>		
Definicja	Skala BASDAI służy do oceny aktywności choroby, składa się z 6 pytań (zakres oceny 0-10) obejmujących zmęczenie, ból kręgosłupa, ból stawów lub obrzęk, miejscową tkliwość, poranną sztywność. BASDAI50 zdefiniowano jako odsetek chorych, u których odnotowano co najmniej 50% poprawę wyniku w skali BASDAI w stosunku do wartości wyjściowej.	
Odsetek (%)	66 (42,3)	35 (22,1)
RD (95% CI), NNT	0,20 (0,10; 0,30); NNT=5 IS=TAK; $p = 0,0001$	
<b>Odpowiedź ASAS20 – drugorzędowy punkt końcowy</b>		
Definicja	Odpowiedź ASAS20 zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy w 14. tygodniu badania uzyskali poprawę o $\geq 20\%$ wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS.	
Odsetek (95% CI) [%]	104 (66,7)	68 (43,8)
Różnica między interwencjami (95% CI) [%]	0,23 (0,13; 0,34); NNT=5 IS=TAK; $p < 0,0001$	
<b>Częściowa remisja ASAS – drugorzędowy punkt końcowy</b>		
Definicja	Częściową remisję oceniano w skali ASAS oraz zdefiniowano jako liczbę chorych, którzy w 14. tygodniu badania uzyskali bezwzględny wynik $\leq 2$ jednostki dla każdej z 4 domen w skali ASAS.	
n (%)	29 (18,6)	12 (7,6)
RD (95% CI), NNT	0,11 (0,04; 0,18); NNT=10 IS=TAK; $p < 0,001$	
<b>ASDAS – drugorzędowy punkt końcowy</b>		



Punkt końcowy	UPA (N=157)	PLC (N=156)
Definicja	<p>W skali ASDAS oceniano aktywność choroby i przedstawiono jako odsetek chorych z nieaktywną chorobą oraz z chorobą o niskiej aktywności. Odpowiedź w skali ASDAS zdefiniowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASDAS &lt;2,1 – niska aktywność choroby;</li> <li>• ASDAS &lt;1,3 – nieaktywna choroba.</li> </ul> <p>Oceniano również średnią zmianę wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych wraz z oceną stężenia CRP (ASAS-CRP).</p>	
n (%)	<p>ASDAS &lt;2,1: 66 (42,3)</p> <p>ASDAS &lt;1,3: 22 (14,1)</p>	<p>ASDAS &lt;2,1: 29 (18,3)</p> <p>ASDAS &lt;1,3: 8 (5,2)</p>
RD (95% CI), NNT	<p>ASDAS &lt;2,1: 0,24 (0,14; 0,34); NNT=5</p> <p>ASDAS &lt;1,3: 0,09 (0,03; 0,15); NNT=12</p> <p>ASDAS &lt;2,1: IS=<b>TAK</b>; p&lt;0,001</p> <p>ASDAS &lt;1,3: IS=<b>TAK</b>; p=0,0063</p>	
<b>BASFI</b>		
Definicja	<p>Ocena zmiany wyniku uzyskanego w kwestionariuszu BASFI względem wartości początkowych. Skala BASFI zawiera osiem pozycji dotyczących czynności związanych z anatomią czynnościową chorych (pochylenie, sięganie, zmiana pozycji, stanie, obrót, wchodzenie po schodach) oraz 2 pozycje oceniające zdolność chorych do radzenia sobie w życiu codziennym.</p>	
LSM	-2,61/N=154	-1,47/N=156
MD (95% CI)	<p>-1,14 (-1,60; -0,68)</p> <p>IS=<b>TAK</b>; p&lt;0,0001</p>	
<b>BASMI</b>		
Definicja	<p>BASMI służy do oceny ruchomości kręgosłupa, w tym celu wykonuje się następujące pomiary: boczne zgięcie kręgosłupa, odległość chrząstki ucha (tragusa) od ściany, zgięcie lędźwiowe (zmodyfikowany test Schobera), maksymalny rozstaw międzykostkowy i rotacja szyi.</p>	
LSM	-0,29/N=144	-0,19/N=148
MD (95% CI)	<p>-0,10 (-0,25; 0,05)</p> <p>IS=<b>NIE</b>; p=0,1781</p>	
<b>MASES</b>		
Definicja	<p>Ocenę w skali MASES przeprowadzono w podgrupie chorych z zapaleniem przyczepów ścięgnistych w wywiadzie, zdefiniowanym jako MASES &gt;0 na początku badania. Oceniano zmianę wartości w skali MASES w 14. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej.</p>	
LSM	-2,3/N=124	-1,6/N=125
MD (95% CI)	<p>-0,7 (-1,3; -0,1)</p> <p>IS=<b>TAK</b>; p=0,0193</p>	

Analiza wyników dla porównania UPA względem PLC w czasie 24 i 52 tygodni (na podstawie dodatkowego źródła *SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)*) wskazuje na wzrost odsetków chorych leczonych UPA uzyskujących korzystne efekty zdrowotne. Różnica pomiędzy grupami w tych okresach obserwacji była również istotna statystycznie na korzyść

---

analizowanej interwencji. Uzyskane wyniki świadczą również o tym, że uzyskane przez chorych w czasie 14 tygodni korzystne efekty zdrowotne były trwałe.

### Ocena bezpieczeństwa

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń analizowano do 14 tyg. na podstawie wyników z publikacji *Deodhar 2022*. Dodatkowe informacje dotyczące długookresowej oceny bezpieczeństwa w przeliczeniu na 100 pacjentolat opisano na podstawie danych z *EMA 2022*. W badaniu tym nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (do 52. tygodnia badania). Nie stwierdzono także istotnie statystycznych różnic między grupami w częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. Również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu nie różniła się istotnie statystycznie między grupami.

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano także w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia ogółem.

Analiza częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie przeprowadzona na podstawie danych pochodzących z abstraktu *Van den Bosch 2023* wskazuje na porównywalny z PLC profil bezpieczeństwa UPA.

## 19.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa UPA

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

- ciężkich zakażeń;
- reakcji nadwrażliwości;
- perforacji przewodu pokarmowego;
- nieprawidłowości hematologicznych;
- toksycznego wpływu dla zarodka i płodu;
- szczepień.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, badania diagnostyczne, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądka i jelit.

---

## 19.5. Ocena stosunku korzyści do zagrożeń

Jak wskazano w dokumencie *EMA 2022* do ważnych potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Rinvoq® w analizowanej populacji należą: neutropenia, anemia oraz zaburzenia czynności wątroby. Wśród ważnych zidentyfikowanych zagrożeń w dokumencie *EMA 2022* wskazano zakażenia oportunistyczne i zakażenie wirusem *Herpes Zoster*.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rinvoq® w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK u dorosłych chorych **oceniono jako korzystny**.

## 19.6. Wnioski

Z uwagi na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących UPA względem wybranych komparatorów, w analizie przedstawiono wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA vs CER, ETA, IKS, SEK w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK u dorosłych na podstawie NMA i porównania pośredniego metodą Buchera. Wyniki te wskazują na porównywalną skuteczność UPA i komparatorów. Wyniki NMA i porównania pośredniego metodą Buchera potwierdzają skuteczność UPA w leczeniu dorosłych chorych na nr-SpA.

Dodatkowo, wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania SELECT-AXIS 2 potwierdzają korzystny wpływ UPA na osiąganie takich istotnych klinicznie efektów zdrowotnych jak odpowiedź ASAS40, częściowa remisja choroby, istotna klinicznie poprawa aktywności choroby wg ASDAS, poprawa wyniku BASDAI o co najmniej 50% w porównaniu do wartości początkowej. Dane uzyskane w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodni świadczą o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji i dobrym profilu bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji.

Wyniki badania SELECT-AXIS 2 potwierdzają, że terapia z zastosowaniem UPA wpływa na poprawę wyników jakości życia wg kwestionariusza ASQoL, ASAS HI, SF-36 PCS oraz wydajności pracy wg kwestionariusza WPAI.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu SELECT-AXIS 2 jednoznacznie wskazują, że profil bezpieczeństwa UPA w populacji docelowej jest korzystny, co jest zgodne z wnioskiem sformułowanym przez EMA. Zestawienia długookresowych wyników bezpieczeństwa UPA i

---

komparatorów wskazują na porównywalną lub niższą częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych w grupie UPA, co świadczy o dobrym profilu bezpieczeństwa UPA w porównaniu do komparatorów.

Zakres dowodów przedstawionych w niniejszej Analizie klinicznej dla UPA jest zbliżony do dowodów dla innych leków już objętych finansowaniem w ramach Programu lekowego B.82. Przedstawione dowody naukowe wskazują, że upadacytytib cechuje się porównywalną skutecznością względem CER, ETA IKS oraz SEK oraz innym mechanizmem działania niż inhibitory TNF-alfa oraz IL-17. Pomimo obiektywnych ograniczeń dotyczących metodyki badania dla UPA, które również występują w przypadku innych leków w Programie, upadacytytib powinien być do tego programu włączony.

Dostępne opcje leczenia SpA nie zawsze powodują zadowalającą i długotrwałą skuteczność. Chorzy mogą odczuwać znaczący pozytywny wpływ stosowanej opcji terapeutycznej, podczas gdy u niektórych z nich poprawa ta nie będzie zadowalająca. Istnieje zatem realna niezaspokojona potrzeba wprowadzania nowych, skutecznych oraz bezpiecznych opcji terapeutycznych leczenia SpA. Potrzebna jest większa liczba dostępnych leków mogących znacząco poprawić jakość życia chorych, w tym zmniejszyć ból, zmęczenie, sztywność stawów i obrzęk oraz spowolnić postęp choroby, poprawić mobilność, produktywność w pracy i ułatwić wykonywanie codziennych czynności.

**Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz występującą niezaspokojoną potrzebę medyczną w analizowanej populacji chorych zasadne jest stosowanie leku Rinvoq® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.**

---

## 20. Dyskusja

Osiowa spondyloartropatia obejmuje zarówno osiową spondyloartropatię z objawami radiograficznego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych (zwaną również zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa), jak i nieradiograficzną osiową spondyloartropatię u chorych bez wystarczających dowodów radiograficznego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych. Postępujący, przewlekły stan zapalny obejmujący powierzchnie stawów, więzadeł i ścięgien kręgosłupa oraz stawów krzyżowo-biodrowych, prowadzi do skostnień i ograniczeń ruchomości, czego następstwem jest możliwość rozwoju niepełnosprawności oraz negatywny wpływ na funkcjonowanie chorego w aspekcie społecznym (utrudnienie relacji z innymi ludźmi), emocjonalnym (zdolność wyrażania emocji, intensywność), a w szczególności zawodowym (ograniczenie funkcjonowania i zmniejszenie produktywności) [Deodhar 2022].

Zwiększenie możliwości terapeutycznych u chorych ze zdiagnozowanym nr-axSpA jest zatem istotne w kontekście zapobiegania narastaniu stanu zapalnego a tym samym postępowi choroby. Skuteczne leczenie oznacza ograniczenie wpływu choroby na codzienne aktywności chorych, co przekłada się na zachowanie dobrej jakości życia. Należy podkreślić, iż zastosowanie skutecznej terapii ma szczególne znaczenie u chorych w wieku produkcyjnym, ponieważ ogranicza wykorzystanie świadczeń socjalnych oraz wpływa korzystnie na redukcję absenteizmu i prezenteizmu w pracy.

Leki biologiczne, które są obecnie refundowane w Polsce w ramach *Programu lekowego B.82* to CER, ETA, SEK oraz IKS. Dostępne opcje leczenia SpA nie zawsze powodują zadowalającą i długotrwałą skuteczność. Chorzy mogą odczuwać znaczący pozytywny wpływ stosowanej opcji terapeutycznej, podczas gdy u niektórych z nich poprawa ta nie będzie zadowalająca. Problemem jest również ryzyko braku tolerancji obecnie dostępnych leków biologicznych, gdzie chorzy doświadczają m.in. problemów żołądkowych, zmęczenia i przyrostu masy ciała. Z kolei długotrwała terapia kortykosteroidami przyczynia się do wystąpienia osteoporozy, jaskry i zaćmy, martwicy kości, zmian skórnych, choroby serca i udaru. Inną ważną kwestią są wysokie koszty i brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa inhibitorów TNF (tj. CER oraz ETA), przez co nie są one polecane do masowego stosowania. Ponadto leki te rzadko przyczyniają się do trwałych remisji wolnych od leków oraz powodują wzrost stopniowej rezygnacji chorych z leczenia.

Istnieje jednak realna niezaspokojona potrzeba wprowadzania nowych, skutecznych oraz bezpiecznych opcji terapeutycznych leczenia SpA. Potrzebna jest większa liczba

dostępnych leków mogących znacząco poprawić jakość życia chorych, w tym zmniejszyć ból, zmęczenie, sztywność stawów i obrzęk oraz spowolnić postęp choroby, poprawić mobilność, produktywność w pracy i ułatwić wykonywanie codziennych czynności [APD Rinvoq®].

Inhibitory JAK stanowią nową klasę terapeutyczną w leczeniu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym i są one wskazane w leczeniu m.in. RZS, ŁZS czy WZJG. Aktywacja szlaków JAK inicjuje ekspresję cytokin, chemokin i innych cząsteczek, które ułatwiają transport leukocytów i proliferację komórek, co przyczynia się do zaburzeń zapalnych i autoimmunologicznych. Przedmiotem niniejszej analizy jest upadacytynib – selektywny inhibitor JAK1. Ostatnie dane wskazują, że selektywna inhibicja JAK1 może skutkować wtórną inhibicją TNF-alfa czy IL-12 [Deodhar 2022, EMA 2022]. Upadacytynib stanowi technologię medyczną o udowodnionej, wysokiej skuteczności, pozwalającą na poszerzenie obszaru terapeutycznego leczenia chorych o lek o innowacyjnym mechanizmie działania, przez co będący kluczowym w rozwoju ważnych obszarów zdrowia publicznego. Jako inhibitor JAK charakteryzuje się on odmiennym mechanizmem terapeutycznym od biologicznych LMPCh, co może być istotne w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów TNF-alfa. Obecnie upadacytynib nie jest finansowany ze środków publicznych w rozpatrywanym wskazaniu. Proponowanie rozszerzenie *Programu lekowego* obejmuje finansowanie upadacytynibu w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Zakres dowodów przedstawionych w niniejszej *Analizie klinicznej* dla UPA jest zbliżony do dowodów dla innych leków już objętych finansowaniem w ramach *Programu lekowego B.82*. Przedstawione dowody naukowe wskazują, że upadacytynib cechuje się porównywalną skutecznością względem CER, ETA IKS oraz SEK i, co bardzo istotne, innym mechanizmem działania niż inhibitory TNF-alfa oraz IL-17. Pomimo obiektywnych ograniczeń dotyczących metodyki badania dla UPA, które również występują w przypadku innych leków w *Programie*, upadacytynib powinien być do tego programu włączony.

W wyniku I etapu przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań pierwotnych, w których skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji byłyby porównywalne względem komparatorów wskazanych w ramach kryteriów włączenia, zdefiniowanych zgodnie ze schematem PICOS. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Metaanaliza sieciowa umożliwi jednoczesne porównywanie wielu interwencji. NMA łączy bowiem dowody bezpośrednie i pośrednie, aby wzmocnić wnioskowanie dotyczące względnych skutków leczenia. W toku

realizacji projektu przeprowadzono metaanalizę sieciową, której celem było oszacowanie różnic między UPA a komparatorami w odniesieniu do skuteczności leczenia u dorosłych chorych na nr-SpA. Wyniki NMA dotyczyły porównania UPA względem leków wskazanych w *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako komparatory (tj. CER, ETA, IKS, SEK). Dodatkowo, ze względu na niewielką liczbę badań włączonych do NMA i związane z tym ograniczenia zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego również metodą Buchera. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera należy traktować jako swoistą analizę wrażliwości

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 badań spełniających kryteria włączenia do NMA. W ramach NMA analizowano dane dla 14 tygodni okresu obserwacji dla UPA oraz 12-16 tygodni obserwacji dla komparatorów. Zarówno w przypadku NMA, jak i porównania pośredniego metodą Buchera jedną z kluczowych kwestii decydujących o wiarygodności uzyskanych wyników jest homogeniczność badań włączonych do analizy. Uznano, iż można wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności włączonych badań, a zaobserwowane rozbieżności należy traktować wyłącznie jako ograniczenie analizy. Wyniki NMA dla większości punktów końcowych wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między UPA a rozpatrywanymi komparatorami. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera nie wykazały różnic pomiędzy UPA i komparatorami, więc co do zasady wnioskowanie jest spójne niezależnie od zastosowanej metody porównania. Tym samym w opinii analityków wyniki uzyskane zarówno z NMA, jak i porównania pośredniego metodą Buchera należy uznać za wiarygodne **Wyniki NMA i porównania pośredniego metodą Buchera potwierdzają skuteczność UPA w leczeniu dorosłych chorych na nr-SpA.**

Dodatkowo dane uzyskane w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie świadczą o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji i dobrym profilu bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji. Dodatkowe wyniki badania *SELECT-AXIS 2* potwierdzają również, że terapia z zastosowaniem UPA wpływa na poprawę wyników jakości życia wg kwestionariusza ASQoL, ASAS HI, SF-36 PCS oraz wydajności pracy wg kwestionariusza WPAI. Uwzględniając również dowody na wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa UPA w spondyloartropatiach osiowych i obwodowych należy wnioskować, że zasadne jest objęcie UPA finansowaniem ze środków publicznych również w populacji chorych na SpA w postaci obwodowej. Należy podkreślić, iż jest to zgodne z aktualnym Stanowiskiem PTR, według którego nowe leki w leczeniu spondyloartropatii powinny być dostępne w pełnym zakresie wskazań (tzn. w spondyloartropatii osiowej i obwodowej).



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

W wyniku przeszukiwania głównych medycznych baz danych odnaleziono dla wnioskowanej interwencji 1 wysokiej jakości, duże, randomizowane, podwójnie zaślepienie międzynarodowe badanie kliniczne. W randomizowanym badaniu klinicznym *SELECT-AXIS 2* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo UPA w dawce 15 mg stosowanego raz dziennie względem PLC. Średnia wieku chorych w badaniu wynosiła 41,6 (w grupie UPA) i 40,1 (w grupie PLC) lat, średni czas trwania objawów choroby wynosił odpowiednio 9,0 i 9,2 lata, a średni czas od rozpoznania to odpowiednio 4,5 i 4,4 lata. Większość chorych w badaniu stanowili mężczyźni, dominowała rasa biała i u około 90% (UPA) i 93% (PLC) chorych stwierdzono pozytywny wynik HLA-B27.

**Metodyka badania *SELECT-AXIS 2* została uznana przez EMA za akceptowalną**, a kryteria włączenia i wykluczenia chorych odpowiadały populacji wskazanej we wniosku o dopuszczenie leku do obrotu.

W wyniku przeszukiwania głównych baz medycznych odnaleziono 5 wysokiej jakości, randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych badanie *SELECT AXIS 2* dla analizowanej interwencji jest poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją (podtyp IIA), w której przedstawiono szczegółowy opis randomizacji chorych do poszczególnych grup terapeutycznych oraz zastosowano próbę z podwójnym zaślepieniem. Wiarygodność badania oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. We wszystkich rozpatrywanych domenach ryzyko błędu oceniono jako niskie. Liczba chorych uczestniczących w badaniu jest znaczna (ponad 150 osób w grupie). Uznano, iż badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. Badanie zostało ocenione na 5 z 5 możliwych do uzyskania punktów w skali Jadad, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej. W przypadku badań dla komparatorów, wszystkie sklasyfikowano jako podtyp IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.



---

Większość badań zostało ocenione na 5 z 5 możliwych do uzyskania punktów w skali Jadad, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej. Wyniki analizy zostały oparte wyłącznie na badaniach eksperymentalnych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, w związku z czym stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest stosunkowo wysoka.

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

Dowodów dotyczących skuteczności leczenia upadacytynibem we wnioskowanej populacji chorych dostarczyły wyniki badania *SELECT AXIS 2*. **Skuteczność interwencji względem komparatora oceniono w badaniu włączonym do analizy za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych.**

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, odpowiedź ASAS40 w 14. tygodniu (44,9% chorych w grupie upadacytynibu w porównaniu z 22,5% chorych w grupie placebo), a także inne drugorzędowe punkty końcowe, odzwierciedlają istotną poprawę aktywności choroby (częściowa remisja ASAS, BASDAI50, ASDAS), poprawę w funkcjonowaniu chorych (BASFI) i wyników oceny objawów zapalenia na podstawie RM (MRI SPARCC). Jedynie w przypadku BASMI nie stwierdzono różnic między grupami.

Analiza bezpieczeństwa UPA względem PLC, nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami, zarówno w przypadku częstości występowania zgonów (po 52 tygodniach terapii UPA nie odnotowano żadnego zgonu), częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak i zdarzeń zaistniałych podczas leczenia.

Dodatkowo w ramach analizy przeprowadzono porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów na podstawie ich Charakterystyk Produktów Leczniczych, które wskazuje, że wśród chorych stosujących UPA, odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu. Na podstawie powyższych danych należy zatem uznać, że profil bezpieczeństwa upadacytynibu jest korzystny.

Obecnie brak jest dostępnych danych dla fazy przedłużonej w formie pełnotekstowej publikacji, gdyż badanie nie zostało zakończone. W raporcie uwzględniono wyniki dostępne dla fazy randomizowanej kontrolowanej PLC. Uwzględniono także dostępne wyniki dla fazy otwartej

---

---

przedłużonej (do 52 tyg.) dla chorych kontynuujących stosowanie UPA. Dane te wskazują na korzystny wpływ UPA w zakresie bezpieczeństwa.

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 opracowania wtórne, które włączono do analiz. Wnioski autorów są spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Zaprezentowane opracowanie należy uznać za dodatkowe źródło podkreślające korzyści wynikające ze stosowania UPA. W publikacji *Makris 2022* podjęto próbę oceny bezpieczeństwa UPA pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wpływu na profil lipidowy. Wprawdzie wykazano, że leczenie upadacytynibem zwiększa stężenie cholesterolu LDL i HDL-C, jednak fakt ten nie wpływa w istotny sposób na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono rekordów opisujących trwające badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy w związku z czym ryzyko *publication bias* jest niskie.

Na podstawie analizy dokumentów odnalezionych na stronie EMA stwierdzono korzystny stosunek korzyści do ryzyka dla leku Rinvoq® w rozpatrywanej populacji docelowej. W dokumencie *EMA 2022* wskazano, że do ważnych potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Rinvoq® w analizowanej populacji należą nowotwory złośliwe i polekowe uszkodzenie wątroby. Należy zauważyć, iż producent leku zamieścił szczegółowe informacje w ChPL, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. W celu zapewnienia bezpieczeństwa i skutecznego stosowania leku Rinvoq® w ChPL zawarto zalecenia i środki ostrożności kierowane zarówno do personelu medycznego, jak i chorych (zalecono m.in. monitorowanie chorych pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacytynibem, monitorowanie aktywności enzymów, a u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry). Co ważne, dane na temat stosowania leku Rinvoq® są stale monitorowane. Zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z lekiem Rinvoq® są starannie oceniane i podejmowane są czynności konieczne do zapewnienia bezpieczeństwa chorych [ChPL Rinvoq®]. **Co więcej, lek Rinvoq® jest obecnie finansowany w Polsce w ramach innych Programów lekowych co oznacza systematyczne monitorowanie zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa leczenia.**

**Podsumowując, w rozpatrywanej populacji chorych nadal występuje niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie dostępu chorych do skutecznych opcji terapeutycznych.** Bardzo ważne jest, aby chorzy w Polsce mogli być leczeni zgodnie z aktualną wiedzą

---

---

medyczną, co może pozwolić na uzyskanie i utrzymanie remisji u coraz większej liczby chorych, a w dłuższej perspektywie na dalsze ograniczanie pośrednich kosztów choroby.

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści płynące ze stosowania UPA u dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Uzyskane wyniki były spójne – korzystny wpływ terapii UPA wykazano w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych, w tym poprawy obniżenia aktywności choroby, poprawy funkcjonowania czy poprawy jakości życia chorych.

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

## 21. Załączniki

### 21.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 49.

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

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	upadacitinib OR "ABT-494" OR Rinvog OR "abt 494" OR abt494	607*	1 191 <sup>^</sup>	449
#2	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparatived OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	n/d	20 089 423 <sup>^^</sup>	19 102 164
#3	#1 AND #2	n/d	1 001	345
#5	[embase]/lim	n/d	973	n/d

\*w tym w bazie CENTRAL 593, Cochrane Reviews 6, Cochrane Protocols 8, Clinical Answer

<sup>^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

<sup>^^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 19.01.2023 r.

### 21.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 50.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	upadacitinib	126
	Rinvog	87
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	(upadacitinib OR Rinvog)	2

Baza	Strategia	Wynik
<b>WHO UMC</b> (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	(upadacitinib OR Rinvoq)	2
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	upadacitinib	24
	Rinvoq	57
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	upadacitinib OR Rinvoq	80
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	upadacitinib OR Rinvoq	43
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Rinvoq	0
	upadacytytib*	0

\*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
 Data wyszukiwania: 19.01.2023 r.

## 21.3. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

**Tabela 51.**  
**Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy**

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Makris 2022</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR: niska	Baza PubMed, PubMed Central, rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov Data przeszukania baz: 31 lipca 2022 r.	Ocena bezpieczeństwa upadacytynibu pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wpływu upadacytynibu na profil lipidowy	<p>W ramach przeglądu odnaleziono 19 badań RCT uwzględniających dane zgromadzone dla 10 656 chorych ze średnią wieku 51 lat i okresem obserwacji wynoszącym od 12 do 52 tygodni.</p> <p>W 15 badaniach odnotowano zwiększenie stężenia cholesterolu LDL oraz HDL u chorych po przyjęciu upadacytynibu, natomiast stosunek cholesterolu LDL:HDL był niezmienny.</p> <p>Zbiorcze analizy trzech RCT kontrolowanych placebo (n = 2577) wykazały, że upadacytynib w dawce 15 mg zwiększał stężenie cholesterolu LDL o 15,18 mg/dl (95% CI: 7,77 ; 22,59), a cholesterolu HDL o 7,89 mg/dl (95% CI: 7,08 ; 8,69).</p> <p>W ramach przeglądu badań RCT nie odnotowano wpływu upadacytynibu na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego</p> <p>Leczenie upadacytynibem zwiększa stężenie cholesterolu LDL i HDL-C, jednak nie wpływa w istotny sposób na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych podczas ≤52-tygodniowego okresu obserwacji.</p>
<i>Ortolan 2022</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR: bardzo niska	Bazy Medline, Cochrane CENTRAL, Embase, Epistemonikos Data przeszukania baz: 1 stycznia 2022 r	Aktualizacja danych dot. metod leczenia osiowego SpA, z wyjątkiem leczenia biologicznego, w tym ocena skuteczności i bezpieczeństwa niefarmakologicznych oraz	<p>W ramach przeglądu włączono 107 publikacji, w tym 63 publikacje dotyczące metod niefarmakologicznych.</p> <p>Badania dotyczące konwencjonalnych syntetycznych LMPCh, NLPZ i innych leków nie dostarczyły nowych dowodów na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
			farmakologicznych nie biologicznych metod leczenia SpA	Wśród terapii LMPCh tofacytynib, upadacytynib i filgotynib wykazały skuteczność w leczeniu radiograficznej osiowej SpA, natomiast apremilast i nilotynib nie były skuteczne. Edukacja, ćwiczenia fizyczne oraz leki z grupy NLPZ są skuteczne w leczeniu osiowej SpA.

## 21.4. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 52.  
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		Makris 2022	Ortolan 2022
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	TAK	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE



Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		Makris 2022	Ortolan 2022
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Nie ma zastosowania
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Bardzo niska

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

## 21.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 21.5.1. Badanie SELECT-AXIS 2

<b>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</b>
<b>METODYKA</b>
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z grupą kontrolną, fazy III, z otwartym przedłużeniem;</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej UPA lub PLC. W celu przypisania chorym unikalnego numeru identyfikacyjnego podczas wizyty przesiewowej zastosowano technologię interaktywnej odpowiedzi na podstawie harmonogramu randomizacji wygenerowanego przez dział statystyczny sponsora ze stratyfikacją<sup>37</sup> na podstawie stanu zapalnego stawów krzyżowo-biodrowych zobrazowanych za pomocą MR i badania przesiewowego statusu białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (MR-pozytywny i C-reaktywne dodatnie białko, MR-pozytywny i C-reaktywne białko-ujemne oraz MR-negatywny i C-reaktywne białko dodatnie) oraz wcześniejszej ekspozycji na bLMPCh (tak vs nie);</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, badacz, personel ośrodka badawczego oraz sponsor badania byli zaślepieni pod względem przydziału chorych do grupy. Ponadto UPA i PLC podawano w postaci tabletek o identycznym wyglądzie, w celu zachowania zamaskowania badania.;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> Spośród 314 chorych zrandomizowanych do badania łącznie utracono 19 chorych (6,1%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie UPA spośród 156 chorych utracono 11 (7,1%) chorych, w tym 4 (36,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (27,3%) chorych z powodu braku skuteczności terapii, 2 (18,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (9,1%) chorego z powodu logistycznych restrykcji związanych z COVID-19 oraz 1 (9,1%) chorego z innego powodu;</li> <li>• w grupie PLC spośród 157 chorych utracono 7 (4,5%) chorych, w tym 3 (42,9%) z powodu braku skuteczności terapii, 2 (28,6%) z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, 1 (14,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (14,3%) z innego powodu;</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak; analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich losowo przydzielonych chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> AbbVie (North Chicago, IL, USA);</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 113 (w 23 krajach);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 52 tygodnie (przed rozpoczęciem badania 35 dni okresu przesiewowego, po zakończeniu badania 52 tygodnie otwartego przedłużenia);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> Zaplanowano wielkość próby 304 chorych (przy współczynniku randomizacji 1:1) w celu osiągnięcia co najmniej 90% mocy dla wskaźnika odpowiedzi ASAS40 dla UPA w porównaniu z PLC (przy założeniu odpowiednio 42% i 17% wskaźników odpowiedzi) przy użyciu dwustronnego testu <math>\chi^2</math> na poziomie istotności 0,05;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>;</p>
<b>POPULACJA</b>
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> </ul>

<sup>37</sup> Ośrodki badawcze w Japonii i Chinach miały osobny harmonogram randomizacji stratyfikowany na podstawie stanu zapalnego obrazowanego za pomocą MR i badania przesiewowego statusu białka C-reaktywnego o wysokiej czułości

**SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)**

- rozpoznana klinicznie nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa;
- spełnione kryteria kwalifikacyjne ASAS 2009;
- aktywna choroba zarówno w badaniu przesiewowym, jak i na początku badania wynik BASDAI i ocena całkowitego bólu pleców przez chorego  $\geq 4$  w skali NRS 0–10);
- co najmniej jeden objaw czynnego stanu zapalnego podczas badania przesiewowego na podstawie MR stawów krzyżowo-biodrowych i/lub białko C-reaktywne o wysokiej czułości (hsCRP)  $> \text{GGN}$  (2,87 mg/l);
- niewystarczająca odpowiedź na  $\geq 2$  NLPZ lub nietolerancja lub przeciwskazania do stosowania NLPZ;
- leczenie  $\leq 1$  bLMPCh (inhibitorem TNF lub inhibitorem IL-17) (było dozwolone u  $\geq 20\%$ , ale nie więcej niż 35% włączonych chorych, którzy musieli przerwać poprzednią terapię bLMPCh z powodu braku skuteczności (po  $\geq 12$  tygodni przy odpowiedniej dawce) lub nietolerancji (niezależnie od czasu trwania leczenia).

**Kryteria wykluczenia:**

- spełnienie radiologicznych kryteriów zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (opartych na centralnej ocenie zdjęć radiologicznych stawów krzyżowo-biodrowych przez dwóch radiologów i w razie konieczności 3 osoby oceniającej);
- zapalenie stawów z przyczyn innych niż osiowa spondyloartropatia w wywiadzie (w tym między innymi reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, mieszana choroba tkanki łącznej, tocząc rumieniowaty układowy, reaktywne zapalenie stawów, twardzina skóry, zapalenie wielomięśniowe lub zapalenie skórno-mięśniowe);
- stosowanie inhibitorów JAK w wywiadzie

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (UPA)	Grupa kontrolna (PLC)	
Liczba chorych, n	156	157	
Mężczyźni, n (%)	67 (42,9)	63 (40,1)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	41,6 (12,0)	42,5 (12,4)	
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	28,2 (6,4)	27,7 (5,2)	
Rasa, n (%)	Biała	134 (85,9)	127 (80,9)
	Azjaci	19 (12,2)	28 (17,8)
	Afroamerykanie	2 (1,3)	1 (0,6)
	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (0,6)	0 (0,0)
	Mieszana	0 (0,0)	1 (0,6)
Region, n (%)	Ameryka Północna	26 (16,7)	19 (12,1)
	Ameryka Południowa i Środkowa	12 (7,7)	13 (8,3)
	Europa Zachodnia	24 (15,4)	19 (12,1)
	Europa Wschodnia	68 (43,6)	72 (45,9)
	Azja*	19 (12,2)	27 (17,2)
	Inny**	7 (4,5)	7 (4,5)
Pozytywny wynik na obecność HLA B27, n (%)	90 (57,7)	93 (59,2)	
Czas do rozpoznania nieradiograficznej spondyloartropatii osiowej, średnia (SD) [lata]	4,5 (5,5)	4,4 (5,8)	

<b>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</b>			
Czas trwania objawów, średnia (SD) [lata] <sup>***</sup>		9,0 (7,9)	9,2 (8,1)
Terapia skojarzona, n (%)	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	121 (77,6)	113 (72,0)
	Doustne kortykosteroidy	18 (11,5)	17 (10,8)
	Konwencjonalne syntetyczne LMPCh	41 (26,3)	50 (31,8)
Terapia biologicznymi LMPCh w wywiadzie, n (%)		49 (31,4)	54 (34,4)
Wynik oceny bólu pleców (0-10 NRS) <sup>^</sup> , średnia (SD)		7,2 (1,6)	7,3 (1,4)
Wynik oceny nocnego bólu pleców (0-10 NRS) <sup>^^</sup> , średnia (SD)		6,7 (1,9)	7,0 (1,6)
Wynik ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego (0-10 NRS), średnia (SD)		7,0 (1,6)	7,3 (1,4)
Wynik oceny porannej sztywności (0-10 NRS) <sup>^^^</sup> , średnia (SD)		6,6 (1,8)	6,7 (1,7)
Wskaźnik aktywności choroby zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (białko C-reaktywne) średnia (SD)		3,6 (0,7)	3,7 (0,6)
Wynik BASDAI, średnia (SD)		6,8 (1,3)	6,9 (1,2)
Wynik BASFI, średnia (SD)		5,9 (2,1)	6,0 (2,1)
Wynik BASMI <sup>§</sup> , średnia (SD)		3,0 (1,4)	3,0 (1,4)
Wynik MASES <sup>§§</sup> , średnia (SD)		4,7 (3,1)	4,7 (3,2)
Zapalenie przyczepów ścięgnistych (MASES>0), n (%)		125 (80,1)	125 (79,6)
Wyjściowa wartość hsCRP, średnia (SD) [mg/l]		13,6 (24,8)	10,5 (13,5)
Wyjściowa wartość hsCRP >GGN (2,87 mg/l), n (%)		123 (78,8)	126 (80,3)
Wyjściowa wartość hsCRP >5 mg/l, n (%)		99 (63,5)	84 (53,5)
Wynik w badaniu SPARCC MR, stawów krzyżowobiodrowych <sup>§</sup> , średnia (SD)		4,4 (8,7)	3,5 (7,6)
Wynik w badaniu SPARCC MR, kręgosłupa <sup>§</sup> , średnia (SD)		2,7 (6,9)	1,4 (3,7)
Wyjściowy pozytywny wynik MR <sup>§§</sup> , n (%)		70 (44,9)	66 (42,0)

<b>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</b>		
Negatywny wynik MR i pozytywny wynik hsCRP <sup>&amp;&amp;</sup> , n(%)	86 (55,1)	91 (58,0)
Pozytywny wynik MR i negatywny wynik hsCRP <sup>&amp;&amp;</sup> , n(%)	32 (20,5)	31 (19,7)
Pozytywny wynik MR i pozytywny wynik hsCRP <sup>&amp;&amp;</sup> , n(%)	38 (24,4)	35 (22,3)
Wynik ASQoL <sup>^^</sup> , średnia (SD)	11,9 (4,4)	11,9 (4,5)
Wynik ASAS <sup>#</sup> , średnia (SD)	9,4 (3,6)	9,5 (3,7)
Zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie, n (%)	12 (7,7)	11 (7,0)
IBD w wywiadzie, n (%)	3 (1,9)	6 (3,8)
Łuszczyca w wywiadzie <sup>##</sup> , n(%)	4 (2,6)	4 (2,5)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p>Wizyty i zbieranie danych przeprowadzono w tygodniach 0 (początkowy), 1., 2., 4., 8., 12. i 14. Większość zgłoszonych wyników oceniano podczas wszystkich wizyt po wizycie początkowej (tygodnie 1., 2., 4., 8., 12. i 14.);</p> <p><b>Interwencja badana:</b> UPA 15 mg doustnie raz na dobę przez 14 tygodni;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> PLC doustnie raz na dobę przez 14 tygodni;</p> <p>Można kontynuować stosowanie stałych dawek leków podstawowych, w tym konwencjonalnych syntetycznych LMPCh, doustnych kortykosteroidów i NLPZ.</p> <p>Następnie rozpoczął się okres otwartego przedłużenia badania, trwający 52 tygodnie, w którym chorzy wcześniej przyjmujący PLC przyjmowali doustnie UPA w dawce 15 mg raz na dobę.</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna (np. ASAS40);</li> <li>• ocena sprawności (np. BASFI);</li> <li>• jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. ASQoL);</li> <li>• aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS);</li> <li>• ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI);</li> <li>• zmiany radiograficzne (np. MRI SPARCC);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyniki badań laboratoryjnych: liczba neutrofilii, limfocytów, ALT, AST.</li> </ul>		

## 21.6. Diagram PRISMA dla NMA 2022

Rysunek 10.  
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – NMA 2022 (przeгляд dla komparatorów)<sup>38</sup>



<sup>38</sup> W diagramie PRISMA przedstawiono zsumowane wyniki z pierwszego przeglądu oraz dwóch aktualizacji przeglądu, wykonanych do marca 2022 roku

<sup>39</sup> W trzech badaniach rekrutowano chorych z podejrzeniem nr-AxSpA

Publikacje włączone: 76

Liczba włączonych badań do analizy klinicznej: 12

Liczba włączonych publikacji do analizy klinicznej: 65

## 21.7. Dane wejściowe do NMA

Tabela 53.

Dane wejściowe do NMA – punkty końcowe odnoszące się do częstości zdarzeń: ASAS40, ASAS20, BASDAI50 oraz ASASPR

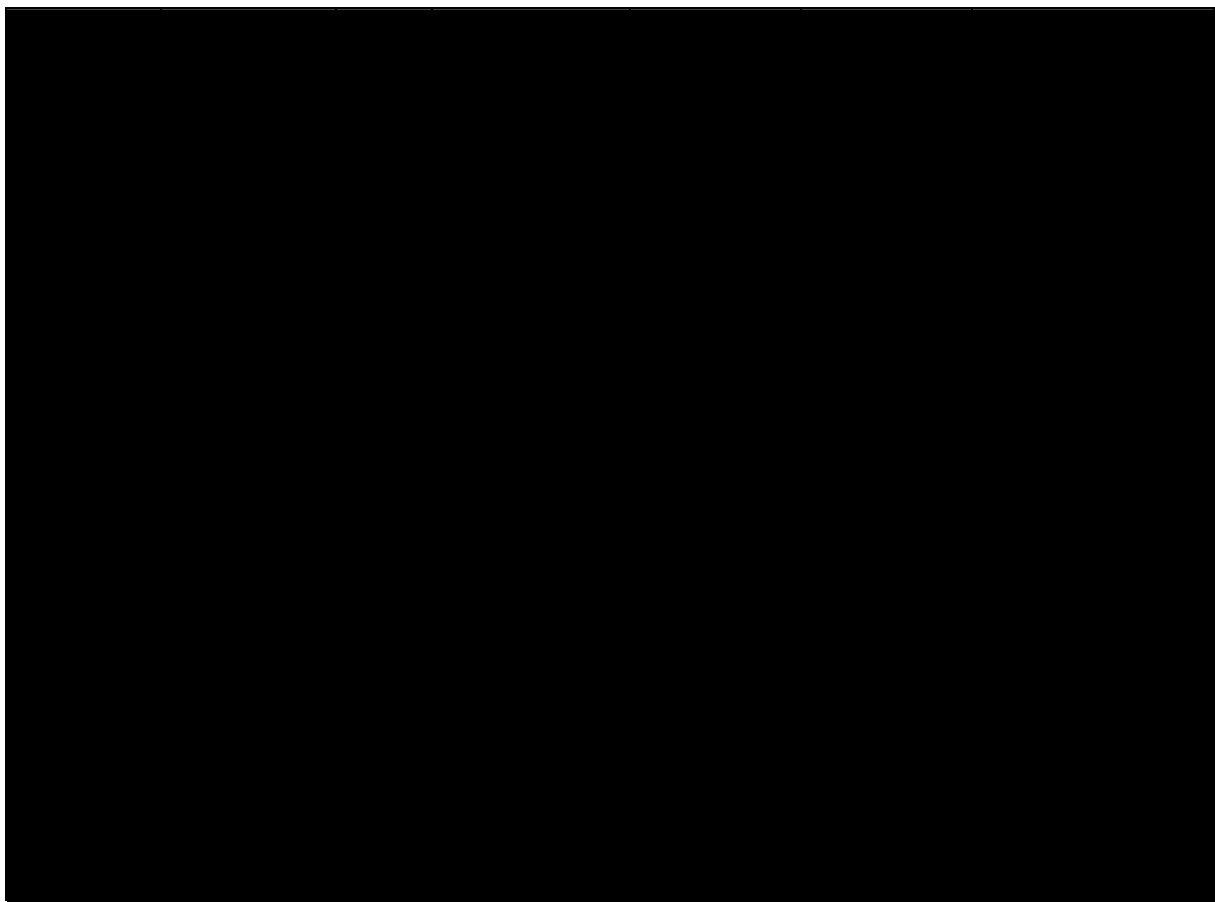


Tabela 54.

Dane wejściowe do NMA – punkty końcowe odnoszące się do średniej zmiany wyniku względem wartości początkowej: BASDAI, BASFI oraz ból pleców

## 21.8. Wyniki metaanaliz

Tabela 55.

Wyniki metaanalizy badań dla CER vs PLC

Badanie	CER 200 Q2W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>BASDAI50</b>								
<i>C-axSpAnd</i>	68 (42,8)	159	23 (14,6)	158	4,39 (2,55; 7,54)	0,28 (0,19; 0,38)	4 (3; 6)	TAK
<i>RAPID-axSpA</i>	23 (50,0)	46	8 (16,0)	50	5,25 (2,03; 13,60)	0,34 (0,16; 0,52)	3 (2; 7)	TAK
<i>MA</i>	91 (44,4)	205	31 (14,9)	208	4,58 (2,86; 7,34)	0,30 (0,21; 0,38)	4 (3; 5)	TAK



Badanie		CER 200 Q2W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>RAPID-axSpA</i>	Dla CER 400Q4W	24 (47,1)	51	8 (16,0)	50	4,67 (1,83; 11,89)	0,31 (0,14; 0,48)	4 (3; 8)	TAK
<b>ASAS40</b>									
<i>C-axSpAnd</i>		76 (47,8)	159	18 (11,4)	158	7,12 (3,98; 12,73)	0,36 (0,27; 0,46)	3 (3; 4)	TAK
<i>RAPID-axSpA</i>		22 (47,8)	46	8 (16,0)	50	4,81 (1,86; 12,47)	0,32 (0,14; 0,49)	4 (3; 8)	TAK
<i>MA</i>		98 (47,8)	205	26 (12,5)	208	6,43 (3,92; 10,55)	0,35 (0,27; 0,44)	3 (3; 4)	TAK
<i>RAPID-axSpA</i>	Dla CER 400Q4W	24 (47,1)	51	8 (16,0)	50	4,67 (1,83; 11,89)	0,31 (0,14; 0,48)	4 (3; 8)	TAK

## 21.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 56.**  
Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Przegląd dla baz głównych (porównanie bezpośrednie)</b>			
<i>Akkoc 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Akkoc N, Khan MA. <i>JAK Inhibitors for Axial Spondyloarthritis: What does the Future Hold?</i> Curr Rheumatol Rep. 2021 Apr 28;23(6):34
<i>Braun 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Braun J, Kiltz U, Baraliakos X. Management of Axial Spondyloarthritis - Insights into Upadacitinib. Drug Des Devel Ther. 2022 Oct 19;16:3609-3620
<i>Clarke 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Clarke B, Yates M, Adas M, Bechman K, Galloway J. <i>The safety of JAK-1 inhibitors. Rheumatology (Oxford)</i> . 2021 May 5;60(Suppl 2):ii24-ii30
<i>Kerschbaumer 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P i in., <i>Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research</i> . RMD Open. 2020 Nov;6(3):e001374.
<i>Nash 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T i in., <i>Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement</i> . Ann Rheum Dis. 2021 Jan;80(1):71-87
<i>Pinto 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Pinto AS, Farisogullari B, Machado PM. <i>Predictors of remission in people with axial spondyloarthritis: A systematic literature review</i> . Semin Arthritis Rheum. 2022 Oct;56:152078

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
SELECT-AXIS 1 (Deodhar 2022)	Niewłaściwa populacja	Brak wyszczególnionych wyników dla populacji nr-SpA	Deodhar A, van der Heijde D, Sieper J i in., <i>Safety and Efficacy of Upadacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy: One-Year Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension</i> . <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2022 Jan;74(1):70-80.
SELECT-AXIS 1 (Heijde 2019)	Niewłaściwa populacja	Brak wyszczególnionych wyników dla populacji nr- SpA	van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, i in., <i>Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial</i> . <i>Lancet.</i> 2019 Dec 7;394(10214):2108-2117
SELECT-AXIS 1 (Heijde 2022_ab)	Niewłaściwa populacja	Brak wyszczególnionych wyników dla populacji nr- SpA	Van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, et al <i>POS0306 Efficacy And Safety Of Upadacitinib In Patients With Active Ankylosing Spondylitis Refractory To Biologic Therapy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial</i> <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2022;81:402-403.
SELECT-AXIS 2 (Baraliakos 2022_ab)	Niewłaściwa populacja	Brak wyszczególnionych wyników dla populacji nr- SpA	Baraliakos X., Ganz F., Kameda H. i in., <i>Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Ankylosing Spondylitis with Intolerance to And/or Lack of Efficacy of Prior Biologic Therapy: A Subgroup Analysis</i> [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2022; 74 (suppl 9)
SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022_ab)	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak informacji względem publikacji pełnotekstowej	Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, et al <i>OP0016 Efficacy And Safety Of Upadacitinib In Patients With Active Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial</i> <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2022;81:9-10.
SELECT-AXIS 2 (Maksymowych 2022_ab)	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny przedstawiający wyniki w podgrupach chorych (stratifikacji) wg według podwyższonego CRP o wysokiej czułości (hs-crp) i pozytywnego wyniku zapalenia MRI w stawach krzyżowobiodrowych (SI) podczas badania przesiewowego). Brak wyników w uwzględnieniu podziału na chorych leczonych UPA i chorych leczonych PLC.	Maksymowych W, Baraliakos X, Deodhar A, Poddubnyy D, Ganz F, Gao T, Stigler J, Shmagel A, Wung P, Van den bosch F. <i>Efficacy of Upadacitinib in Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis Stratified by Objective Signs of Inflammation at Baseline</i> [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2022; 74 (suppl 9). <a href="https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-upadacitinib-in-patients-with-non-radiographic-axial-spondyloarthritis-stratified-by-objective-signs-of-inflammation-at-baseline/">https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-upadacitinib-in-patients-with-non-radiographic-axial-spondyloarthritis-stratified-by-objective-signs-of-inflammation-at-baseline/</a> .
Yates 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Yates M, Mootoo A, Adas M, Bechman K, Rampes S, Patel V, Qureshi S, Cope AP, Norton S, Galloway JB. <i>Venous Thromboembolism Risk With JAK Inhibitors: A Meta-Analysis</i> . <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021 May;73(5):779-788

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Przegląd dla komparatorów (aktualizacja NMA)</b>			
<i>COAST-X (Deodhar 2021a)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki z badania COAST-X uwzględnione w NMA Wnioskodawcy	Deodhar A., Mease P., Marzo-Ortega H. i in., <i>Ixekizumab improves sleep and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results from the COAST-X trial at 52 weeks</i> , BMC Rheumatol. 2021, 5(1) :50
<i>Akkoc 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd literatury	Akkoç N, Arteaga CH, Auteri SE i in., <i>Comparative Efficacy of Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs for Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: A Systematic Literature Review and Bucher Indirect Comparisons</i> . Rheumatol Ther. 2023 Jan 12. doi: 10.1007/s40744-022-00522-0
<i>Aparicio 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd literatury	Aparicio M, Guillén-Astete CA, López-Medina C. <i>Evidence for the Use of Secukinumab in Patients with Radiographic and Non-radiographic Axial Spondyloarthritis in the Last 5 Years</i> , Rheumatol Ther. 2022, 9(1): 73-94
<i>Brunner 2021_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Brunner H., Foeldvari I., Alexeeva E. i in., <i>Secukinumab Treatment in Children and Adolescents with Enthesitis-related Arthritis and Juvenile Psoriatic Arthritis: Efficacy and Safety Results from a Phase 3 Study</i> , Arthritis Rheumatol. 2021, 73 (suppl 9)
<i>C-axSpAnd (Maksymowych 2021)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki z badania C-axSpAnd uwzględnione w NMA Wnioskodawcy	Maksymowych W.P., Kumke T., Auteri S.E. i in., <i>Predictors of long-term clinical response in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis receiving certolizumab pegol</i> , Arthritis Res Ther. 2021, 23(1): 274
<i>C-axSpAnd (Maksymowych 2021)_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Maksymowych W, Kumke T, Auteri S, i in., <i>Predictors of Response in Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis Receiving Certolizumab Pegol in the C-axSpAnd Study</i> [abstract]. Annals of the rheumatic diseases 2021; 80 (suppl 1)
<i>C-axSpAnd (Robinson 2022)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania C-axSpAnd	Robinson, P.C., Maksymowych, W.P., Gensler, L.S., <i>Certolizumab Pegol Efficacy in Patients With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis Stratified by Baseline MRI and C-Reactive Protein Status: An Analysis From the C-axSpAnd Study</i> , ACR Open Rheumatology 2022, 4: 794-801
<i>C-axSpAnd (Robinson 2022)_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Robinson P, Maksymowych WP, Gensler LS, et al <i>POS0941 Long-Term Clinical Outcomes Of Certolizumab Pegol Treatment In Patients With Active Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis Stratified By Baseline Mri And C-Reactive Protein Status</i> Annals of the Rheumatic Diseases 2022;81:774-775
<i>C-axSpAnd (van der Heijde 2022)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki długoterminowe z badania C-axSpAnd	van der Heijde D, Gensler LS, Maksymowych WP, Landewé R, Rudwaleit M, Bauer L, Kumke T, Kim M, Auteri SE, Hoepken B, Deodhar A. <i>Long-term safety and clinical outcomes of certolizumab pegol treatment in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis: 3-year results from the phase</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			3 C-axSpAnd study. RMD Open. 2022 Mar;8(1):e002138
C-axSpAnd (van der Heijde 2022)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	van der Heijde D, Gensler L, Maksymowych W, Landewé R, Rudwaleit M, Bauer L, Hoepken B, Kumke T, Kim M, Deodhar A. <i>Long-Term Safety and Efficacy of Certolizumab Pegol in Patients with Active Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 3-Year Results from a Phase 3 Multicenter Study</i> [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021; 73 (suppl 9)
COAST (Deodhar 2022)_ab	Niewłaściwa metodyka	Wyniki z badania COAST-X uwzględnione w NMA Wnioskodawcy	Deodhar A., Poddubnyy D., Rahman P. i in., <i>Safety And Efficacy Of Ixekizumab Treatment In Patients With Axial Spondyloarthritis: 3-Year Clinical Trial Results From The Coast Programme</i> , <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2022, 81:765
COAST (Kiprianos 2022)_ab	Niewłaściwa metodyka	Wyniki z badania COAST-X uwzględnione w NMA Wnioskodawcy	Kiprianos A., van der Horst-Bruinsma IE, Bolce R. <i>Baseline characteristics and treatment response to ixekizumab categorised by sex in radiographic and non-radiographic axial spondylarthritis patients through 52 weeks: data from three phase III, randomized, controlled trials</i> , <i>Rheumatology</i> , Volume 61, Issue Supplement_1, May 2022, keac133.277
COAST (Navarro-Compán 2022)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Navarro-Compán V, Reveille JD, Rahman P, et al. <i>Alop0034 Ixekizumab Improves Signs, Symptoms, And Quality Of Life In Patients With Axial SpA Irrespective Of Disease Duration: Results From The Coast-V, Coast-W And Coast-X Trials</i> . <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2022;81:24-25.
COAST (Ortolan 2022)	Niewłaściwa populacja	Brak wyników dla populacji nr-SpA	Ortolan A, Ramiro S, Ramonda R, van der Heijde D. <i>External validation of the alternative Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in three randomised clinical trials of ixekizumab</i> . <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2022 Oct 25:keac618
COAST (Tay 2022)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Tay T., Marzo-Ortega H., Juanola X. i in., <i>Normalisation Of High Sensitivity Crp Versus Clinical Response To Ixekizumab At Week 16 In Patients With radiographic And Non-Radiographic Axial spondyloarthritis: Results From The Coast-V/W/X studies</i> , Abstracts. <i>Intern Med J</i> 2022, 52: 5-44
COAST (van der Horst-Bruinsma 2022)	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania COAST-X	van der Horst-Bruinsma IE, de Vlam K, Walsh JA, Bolce R, Hunter T, Sandoval D, Zhu D, Geneus V, Soriano ER, Magrey M. <i>Baseline Characteristics and Treatment Response to Ixekizumab Categorised by Sex in Radiographic and Non-radiographic Axial Spondylarthritis Through 52 Weeks: Data from Three Phase III Randomised Controlled Trials</i> . <i>Adv Ther.</i> 2022 Jun;39(6):2806-2819
COAST (van der Horst-Bruinsma 2022)_ab	Niewłaściwa metodyka	abstrakt konferencyjny	van der Horst-Bruinsma I, Bolce R, Hunter T, Sandoval Calderon D, Zhu D, Geneus V, Lisse J, Liu-Leage S, Magrey M. <i>Baseline Characteristics and Treatment Response to Ixekizumab Categorised by Sex in Radiographic and Non-Radiographic Axial Spondylarthritis Patients</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>Through 52 Weeks: Data from 3 Phase III, Randomized, Controlled Trials</i> [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021; 73 (suppl 9).
COAST V,W (Deodhar 2022)	Niewłaściwa populacja	Brak wyników dla populacji nr-SpA	Deodhar AA, Mease PJ, Rahman P, i in., <i>Ixekizumab improves spinal pain, function, fatigue, stiffness, and sleep in radiographic axial Spondyloarthritis: COAST-V/W 52-week results.</i> <i>BMC Rheumatol.</i> 2021 Sep 20;5(1):35
COAST-X (Deodhar 2021)	Niewłaściwa metodyka	Publikacja uwzględniona w NMA Wnioskodawcy	Deodhar A, Mease P, Rahman P, i in., <i>Ixekizumab Improves Patient-Reported Outcomes in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results from the Coast-X Trial.</i> <i>Rheumatol Ther.</i> 2021 Mar;8(1):135-150
COAST-X (Maksymowych 2021)_ab	Niewłaściwa metodyka	Wyniki z badania COAST-X uwzględnione w NMA Wnioskodawcy	Maksymowych W., Baraliakos X., Lambert R., i in., <i>Effects of Ixekizumab Treatment on Structural Changes in the Sacroiliac Joints Based on MRI Assessments at 16 Weeks in Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis,</i> <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021, 73 (suppl 9)
COAST-X (Maksymowych 2022)_ab	Niewłaściwa metodyka	Wyniki w podgrupach chorych, stratyfikacja względem płci	Maksymowych WP, Baraliakos X, Lambert RG i in. <i>Structural Outcomes In The Sacroiliac Joint After Ixekizumab Treatment For 16 Weeks In Patients With Active Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis Stratified By Gender, Hla-B27, And Baseline Mri Inflammation.</i> <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2022;81:399
COAST-X (Walsh 2022)	Niewłaściwa metodyka	Wyniki z badania COAST-X uwzględnione w NMA Wnioskodawcy	Walsh J.A., Magrey M.N., Baraliakos X. i in., <i>Improvement of Functioning and Health With Ixekizumab in the Treatment of Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in a 52-Week, Randomized, Controlled Trial.</i> <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2022 Mar;74(3):451-460
COAST-Y (Braun 2022)	Niewłaściwa populacja	Brak wyników dla populacji nr-SpA	Braun J, Kiltz U, Deodhar A, et al. <i>Efficacy and safety of ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis: 2-year results from COASTRMD Open</i> 2022;8:e002165
COAST-Y (Landewe 2022)	Niewłaściwa populacja	Brak wyników dla populacji nr-SpA	Landewé RBM, Poddubnyy D, Rahman P, i in., <i>Recapture and retreatment rates with ixekizumab after withdrawal of therapy in patients with axial spondyloarthritis: results at week 104 from a randomised placebo-controlled withdrawal study.</i> <i>Ann Rheum Dis.</i> 2023 Feb;82(2):212-216
COAST-Y (Landewe 2022)_ab	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla populacji nr-SpA	Landewé RBM, Poddubnyy D, Rahman P, et al. <i>OP0017 Recapture Rates With Ixekizumab After Withdrawal Of Therapy In Patients With Axial Spondyloarthritis: Results At Week 104 From A Randomized Placebo-Controlled Withdrawal Study.</i> <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2022;81:10-11
COAST-Y (van der Heijde 2022)	Niewłaściwa populacja	Brak wyników dla populacji nr-SpA	van der Heijde D, Østergaard M, Reveille JD, Baraliakos X, Kronbergs A, Sandoval DM, Li X, Carlier H, Adams DH, Maksymowych WP. <i>Spinal Radiographic Progression and Predictors of Progression in Patients With Radiographic Axial Spondyloarthritis Receiving Ixekizumab Over 2</i>



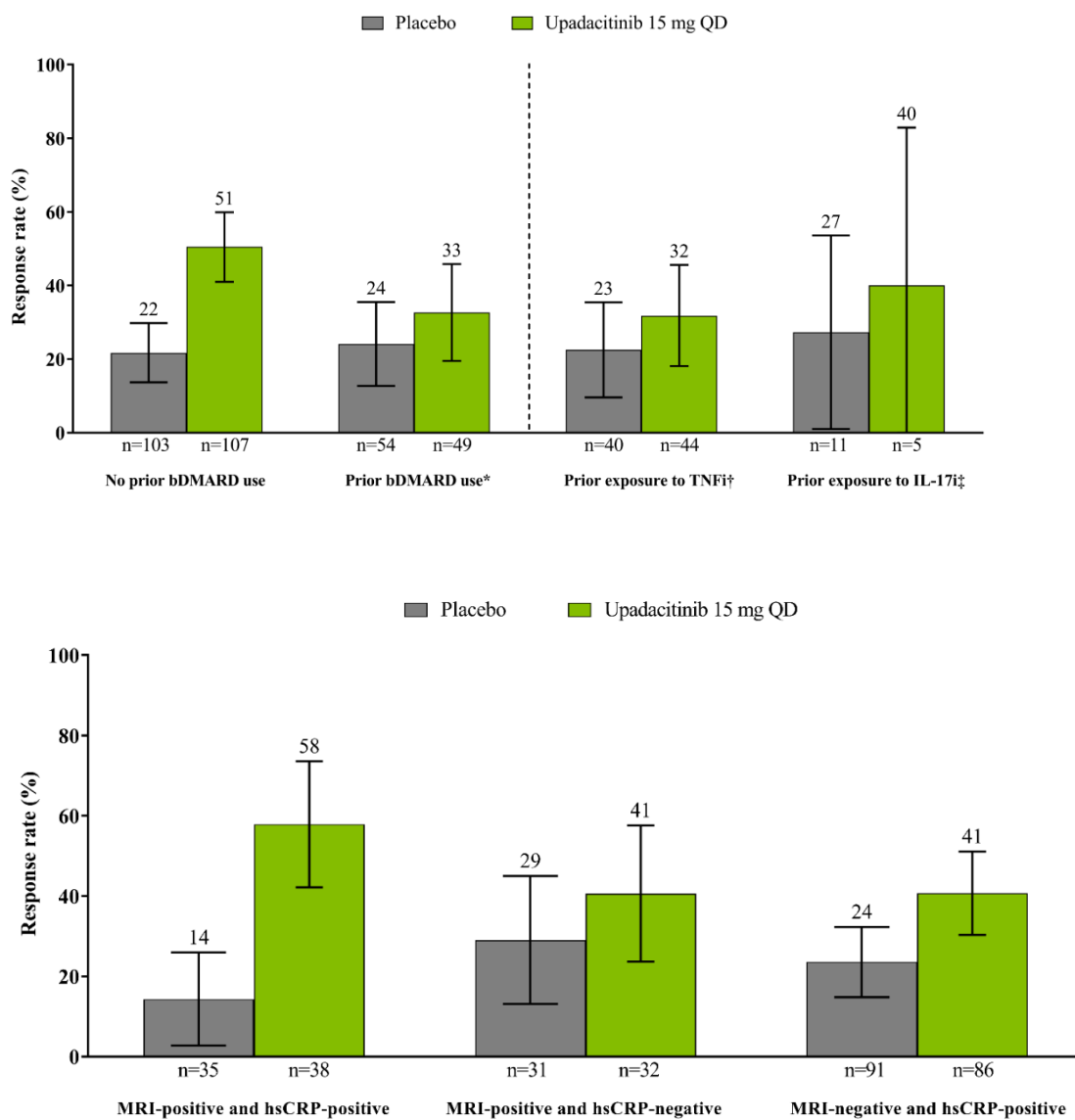
Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Years. J Rheumatol. 2022 Mar;49(3):265-273. doi: 10.3899/jrheum.210471
<b>C- OPTIMISE (Gensler 2021)_ab</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Gensler L, Baraliakos X, Bauer L, Hoepken B, Kumke T, Kim M, Landewé R. <i>Disease Activity and Inflammation in Axial Spondyloarthritis Patients Who Did Not Experience Flares Following Certolizumab Pegol Withdrawal, Dose Reduction or Dose Continuation</i> [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (suppl 9)
<b>C- OPTIMISE (Robinson 2021)_ab</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Robinson P., Hall S., Hoepken B. i in., <i>Response to Certolizumab Pegol in Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis by Baseline C-Reactive Protein Cut-Offs: Post-Hoc Analysis from a Phase 3 Multicenter Study</i> , Arthritis Rheumatol. 2021, 73 (suppl 9)
<b>EMBARK (Tam 2021)</b>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania EMBARK	Tam HKJ, Nash P, Robinson PC. <i>The Effect of Etanercept in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis by Stratified C-Reactive Protein Levels</i> . ACR Open Rheumatol. 2021 Oct;3(10):699-706
<b>Lee 2022</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd literatury	Lee YH. <i>Comparative Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors and Secukinumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis</i> . Pharmacology. 2022;107(11-12):537-544
<b>PrevAS (Rusmann 2023)</b>	Niewłaściwa populacja	Chorzy z podejrzeniem nr-SpA (u 76% uczestników rozpoznano nr-SpA w trakcie badania); nieleczeni biologicznie; wyniki po 24 tyg, roku i 3 latach	T Rusman, MAC van der Weijden, MT Nurmohamed, Ci in., <i>Does a short course of etanercept influence disease progression and radiographic changes in patients suspected of non-radiographic axial spondyloarthritis? Three -years follow-up of a placebo-controlled trial</i> , Scandinavian Journal of Rheumatology 2023, 52(2): 137-141
<b>PREVENT (Braun 2021)_ab</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Braun J., Blanco R., Marzo-Ortega H. i in., <i>Effect of Secukinumab on Radiographic Progression and Inflammation in Sacroiliac Joints and Spine in Patients with Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: 2-year Imaging Outcomes from a Phase III Randomized Trial</i> , Arthritis Rheumatol. 2021, 73 (suppl 9)
<b>PREVENT (Braun 2022)</b>	Niewłaściwa metodyka	Analiza w podgrupach wyników z badania PREVENT	Braun J., Blanco R., Marzo-Ortega H. i in., <i>Secukinumab in non-radiographic axial spondyloarthritis: subgroup analysis based on key baseline characteristics from a randomized phase III study PREVENT</i> , Arthritis Res Ther. 2021, 23(1): 231
<b>PREVENT (Deodhar 2021)</b>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja uwzględniona w NMA Wnioskodawcy	Deodhar, A., Blanco, R., Dokoupilová, E., Hall, S., Kameda, H., Kivitz, A.J., Poddubnyy, D., van de Sande, M., Wiksten, A.S., Porter, B.O., Richards, H.B., Haemmerle, S. and Braun, J. <i>Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study</i> . Arthritis Rheumatol, 2021, 73: 110-120

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>PREVENT (Deodhar 2022)_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Deodhar A, Poddubny D, Blanco R, et al AB0759 <i>Efficacy of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: analysis by symptom duration and age</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2022;81:1505-1506
<i>PREVENT (Poddubny 2021)_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Poddubny D, Deodhar A, Baraliakos X, et al POS0900 <i>Secukinumab 150 Mg Provides Sustained Improvement In Signs And Symptoms Of Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 2-Year Results From The Prevent Study</i> . Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:707
<i>Ramanan 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Populacja chorych poniżej 18 r.ż.	Athimalaipet V Ramanan, Hermine I Brunner, Ivan Foeldvari, i in., <i>Secukinumab treatment in children and adolescents with enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: efficacy and safety results from a Phase 3 study</i> , Rheumatology, Volume 61, Issue Supplement_1, May 2022, keac132.037
<i>Wang 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd literatury	Wang P, Zhang S, Hu B, i in., <i>Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials</i> . Clin Rheumatol. 2021 Aug;40(8):3053-3065
<i>Webers 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd literatury	Webers C, Ortolan A, Sepriano A, i in., <i>Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis</i> . Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):130-141

## 21.10. Wyniki w podgrupach – badanie *SELECT-AXIS 2*

Rysunek 11.

Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w badaniu *SELECT-AXIS 2* [Deodhar 2022]





## 21.11. Skale oceny jakości badań

**Tabela 57.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 58.**  
**Skala AMSTAR 2**

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 59.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

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

**Tabela 60.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. other bias)</b>		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.  Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niejasne</li> </ul>

**Tabela 61.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną



## 21.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 64.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Rozdział 3 i 4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi	Rozdział 7, 8 i 0
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 21.5
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdział 21.1 i 21.2
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Rozdział 3.6 i 4.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Rozdział 3.6.221.5
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Rozdział 3.6.221.5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Rozdział 3.6.221.5
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Rozdział 3.6.221.5

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Rozdział 3.6.221.5
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Rozdział 3.6.221.5
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Rozdział 3.6.221.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Rozdział 3.6.221.5
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Rozdział 7, 8 i 0
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Rozdział 15 i 17

## 22. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	26
Tabela 2. Charakterystyka badania włączonego do analizy.....	35
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania <i>SELECT-AXIS 2</i> .....	38
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA).....	48
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do NMA .....	71
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>SELECT-AXIS 2</i> wg zaleceń Cochrane.....	75
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA .....	77
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	79
Tabela 9. Wyniki NMA dla odpowiedzi BASDAI50 w postaci OR [mediana (95% CrI)] .....	87
Tabela 10. Wyniki NMA dla odpowiedzi ASAS40 w postaci OR [mediana (95% CrI)] .....	88
Tabela 11. Wyniki NMA dla odpowiedzi ASAS20 w postaci OR [mediana (95% CrI)] .....	88
Tabela 12. Wyniki NMA dla odpowiedzi ASASPR w postaci OR [mediana (95% CrI)] .....	89
Tabela 13. Wyniki NMA dla zmiany wyniku BASDAI względem wartości początkowej w postaci różnicy [mediana (95% CrI)] .....	90
Tabela 14. Wyniki NMA dla zmiany wyniku BASFI względem wartości początkowej w postaci różnicy [mediana (95% CrI)] .....	90



---

Tabela 15. Wyniki NMA dla nasilenia bólu pleców w ocenie chorego w postaci w postaci różnicy [mediana (95% CrI)].....	91
Tabela 16. Wyniki porównania pośredniego UPA vs SEK– BASDAI50 i ASAS40.....	94
Tabela 17. Wyniki porównania pośredniego UPA vs IKS – BASDAI50 i ASAS40.....	96
Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego UPA vs CER 200 – BASDAI50 i ASAS40 .....	98
Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego UPA vs CER 400 – BASDAI50 i ASAS40 .....	98
Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego UPA vs ETA – BASDAI50 i ASAS40.....	100
Tabela 21. Częstość występowania odpowiedzi ASAS40.....	104
Tabela 22. Częstość występowania odpowiedzi ASAS.....	105
Tabela 23. Zmiana wartości komponentów ASAS względem wartości początkowych .....	106
Tabela 24. Częstość występowania odpowiedzi ASDAS .....	109
Tabela 25. Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych .....	110
Tabela 26. Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 .....	111
Tabela 27. Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych .....	112
Tabela 28. Zmiana wyniku w skali BASMI względem wartości początkowych .....	112
Tabela 29. Zmiana wyniku SPARCC w badaniu MR dla stawów krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowych w czasie 14 tygodni .....	113
Tabela 30. Zmiana wyniku w skali ASQoL względem wartości początkowych .....	114
Tabela 31. Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych .....	119
Tabela.32 Częstość występowania zgonów w czasie 14 tygodni.....	120
Tabela 33. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 14 tygodni	121
Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 14 tygodni obserwacji .....	123

---

---

Tabela 35. Występowanie zgonów .....	126
Tabela 36. Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	127
Tabela 37. Występowanie zdarzeń niepożądanych .....	127
Tabela 38. Długookresowe wyniki bezpieczeństwa .....	128
Tabela 39. Zestawienie wyników bezpieczeństwa dla porównania UPA vs komparatory ....	131
Tabela 40. Wyniki porównania pośredniego UPA vs SEK– bezpieczeństwo .....	132
Tabela 41. Wyniki porównania pośredniego UPA vs IKS – bezpieczeństwo.....	133
Tabela 42. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem, certolizumabem pegol, etanerceptem, iksekizumabem i sekukinumabem w ramach badań klinicznych oraz/ lub zgłoszonych po wprowadzeniu danego produktu leczniczego na rynek .....	139
Tabela 43. Skrócona charakterystyka badań SELECT-PsA 1 i SELECT-PsA 2.....	151
Tabela 44. Definicje punktów końcowych analizowanych w badaniach <i>SELECT-PsA 1</i> i <i>SELECT-PsA 2</i> .....	154
Tabela 45. Porównawcza ocena skuteczności UPA vs PLC na podstawie wyników badań <i>SELECT-PsA 1</i> i <i>SELECT-PsA 2</i> – zmienne dichotomiczne .....	158
Tabela 46. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem .....	171
Tabela 47. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych upadacytynibem .....	176
Tabela 48. Podsumowanie kluczowych wyników z badania <i>SELECT-AXIS 2</i> .....	184
Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie bezpośrednie .....	196

---

---

Tabela 50. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	196
Tabela 51. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy .....	198
Tabela 52. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....	200
Tabela 53. Dane wejściowe do NMA – punkty końcowe odnoszące się do częstości zdarzeń: ASAS40, ASAS20, BASDAI50 oraz ASASPR .....	207
Tabela 54. Dane wejściowe do NMA – punkty końcowe odnoszące się do średniej zmiany wyniku względem wartości początkowej: BASDAI, BASFI oraz ból pleców..	208
Tabela 55. Wyniki metaanalizy badań dla CER vs PLC.....	208
Tabela 56. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów .....	209
Tabela 57. Kryteria Cook.....	217
Tabela 58. Skala AMSTAR 2.....	217
Tabela 59. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	219
Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	219
Tabela 61. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	220
Tabela 62. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	221
Tabela 63. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	221
Tabela 64. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	222

---

## 23. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	30
Rysunek 2. Schemat badania <i>SELECT-AXIS 2</i> .....	33
Rysunek 3. Diagram PRISMA aktualizacja <i>NMA 2022</i> dostarczonego przez Wnioskodawcę (przeгляд dla komparatorów).....	51
Rysunek 4. Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w badaniu <i>SELECT-AXIS 2</i> .....	103
Rysunek 5. Częstość występowania odpowiedzi ASDAS <2,1 w badaniu <i>SELECT-AXIS 2</i> .....	108
Rysunek 6. Zmiana wyniku w formularzu ASAS HI.....	116
Rysunek 7. Zmiana wyniku w formularzu SF-36 PCS.....	117
Rysunek 8. Zmiana wyniku w formularzu WPAI.....	118
Rysunek 9. Częstość występowania poprawy jakości życia $\geq$ MCID.....	119
Rysunek 10. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – <i>NMA 2022</i> (przeгляд dla komparatorów) .....	206
Rysunek 11. Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w badaniu <i>SELECT-AXIS 2</i> [ <i>Deodhar 2022</i> ].....	216

## 24. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Rinvoq® (upadacytynib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, MAHTA, Warszawa 2023 r.
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod, 2019
Bechman 2020	Bechman K., Yates M., Norton S. i in., Placebo response in rheumatoid arthritis clinical trials, <i>J Rheumatol.</i> 2020 Jan; 47(1): 28–34
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126 (5): 376-80
Cope 2014	Cope S, Zhang J, Saletan S, Smiechowski B, Jansen JP, Schmid P. A process for assessing the feasibility of a network meta-analysis: a case study of everolimus in combination with hormonal therapy versus chemotherapy for advanced breast cancer. <i>BMC medicine.</i> 2014;12(1):93.
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017, <a href="https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf">https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf</a> (data dostępu: 10.01.2023 r)
Higgins 2022	Higgins J.P.T., Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.3 (updated August 2022). Cochrane, 2022. <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> . (data dostępu: 20.01.2023 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis, <i>UROLOGY</i> 2004, 64: 976–981
Jani 2005	Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis, <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf</a> (data dostępu: 12.02.2021 r.)
PRISMA	PRISMA Statement <a href="http://www.prisma-statement.org/statement.htm">http://www.prisma-statement.org/statement.htm</a> (data dostępu: 12.01.2023 r.)
Richard 2018	Richard N., Haroon N., Tomlinson G. i in., Establishing the Minimal Clinically Important Difference (MCID) for the Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL), Establishing the Minimal Clinically Important Difference (MCID) for the Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) data dostępu: 22.01.2023 r.)
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Świerkot 2023	Świerkot J., Spondyloartropatie zapalne, <a href="https://www.edukacja.przegladreumatologiczny.pl/spondyloartropatie-zapalne">https://www.edukacja.przegladreumatologiczny.pl/spondyloartropatie-zapalne</a> (data dostępu: 27.07.2023 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
<b>Opracowania wtórne włączone do analizy</b>	
Makris 2022	Makris A, Barkas F, Sfrikakis PP, Liberopoulos E, Agouridis AP. <i>The Effect of Upadacitinib on Lipid Profile and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</i> . J Clin Med. 2022 Nov 22;11(23):6894.
Ortolan 2022	Ortolan A, Webers C, Sepriano A, Falzon L, Baraliakos X, Landewé RB, Ramiro S, van der Heijde D, Nikiphorou E. <i>Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological interventions: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis</i> . Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):142-152.
<b>Publikacje włączone do analizy (porównanie bezpośrednie)</b>	
<i>SELECT-AXIS 2 (ab.konf. Van den Bosch)</i>	Van den Bosch F., Deodhar A., Poddubnyy D., i in. Placebo-Controlled Efficacy and Safety of Upadacitinib Through One Year in Patients With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. Abstract N°: 2374
<i>SELECT-AXIS 2 (Kiltz 2023)</i>	Kiltz U, Kishimoto M, Walsh JA, Sampaio-Barros P, Mittal M, Saffore CD, Wung P, Ganz F, Biljan A, Poddubnyy D. Effect of Upadacitinib on Quality of Life and Work Productivity in Active Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: Results From Randomized Phase 3 Trial SELECT-AXIS 2. Rheumatol Ther. 2023 Aug;10(4):887-899
<i>NMA 2022</i>	The Relative Efficacy of Upadacitinib (UPA) versus Other Biologic or Targeted Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) for Treating Patients with non-radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-AxSpA) A Mixed Treatment Comparison (MTC) Using Bayesian Network Meta-analysis (NMA). March 15, 2022
<i>SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)</i>	Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, Maksymowych WP, van der Heijde D, Kim TH, Kishimoto M, Blanco R, Duan Y, Li Y, Pangan AL, Wung P, Song IH. <i>Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial</i> . Lancet. 2022 Jul 30;400(10349):369-379.
<b>Publikacje włączone do NMA (dla komparatorów)</b>	
<i>COAST-X (Deodhar 2020)</i>	Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim TH, Maksymowych WP, Østergaard M, Poddubnyy D, Marzo-Ortega H, Bessette L, Tomita T, Leung A, Hojnik M, Gallo G, Li X, Adams D, Carlier H, Sieper J; COAST-X Study Group. <i>Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial</i> . Lancet. 2020 Jan 4;395(10217):53-64.
<i>C-axSpAnd (Deodhar 2019)</i>	Deodhar A, Gensler LS, Kay J, Maksymowych WP, Haroon N, Landewé R, Rudwaleit M, Hall S, Bauer L, Hoepken B, de Peyrecave N, Kilgallen B, van der Heijde D. <i>A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis</i> . Arthritis Rheumatol. 2019 Jul;71(7):1101-1111.
<i>C-axSpAnd (Maksymowych 2021)</i>	Maksymowych WP, Kumke T, Auteri SE, Hoepken B, Bauer L, Rudwaleit M. <i>Predictors of long-term clinical response in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis receiving certolizumab pegol</i> . Arthritis Res Ther. 2021 Oct 29;23(1):274.
<i>EMBARK (Dougados 2014)</i>	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.
<i>PREVENT (Deodhar 2021)</i>	Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, Hall S, Kameda H, Kivitz AJ, Poddubnyy D, van de Sande M, Wiksten AS, Porter BO, Richards HB, Haemmerle S, Braun J.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<i>Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study.</i> Arthritis Rheumatol. 2021 Jan;73(1):110-120.
<i>RAPID-axSpA (Landewe 2014)</i>	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. <i>Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study.</i> Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):39-47.
<b>Zestawienie profili bezpieczeństwa</b>	
ChPL Cimzia®	EMA, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 10.01.2023 r.)
ChPL Cosentyx®	EMA, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 10.01.2023 r.)
ChPL Enbrel®	EMA, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 10.01.2023 r.)
ChPL Taltz®	EMA, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 10.01.2023 r.)
ChPL Simponi®	EMA, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 10.01.2023 r.)
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>	
ADRReports	ADRReports, <a href="http://www.adrreports.eu/pl/search.html">http://www.adrreports.eu/pl/search.html</a> (data dostępu: 10.01.2023 r.)
ChPL Rinvoq®	EMA, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 10.01.2023 r.)
FDA 2022	FDA, July – September 2022   Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), <a href="https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse">https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse</a> (data dostępu: 10.01.2023 r.)
WHO UMC	WHO, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 10.01.2023 r.)