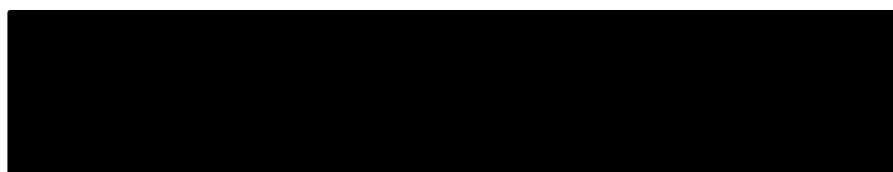


# **Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów**

**Analiza skuteczności klinicznej**



2012



**Autorzy raportu:**

[Redacted]

**Wkład pracy:**

[Redacted]

**Adres do korespondencji:**

[Redacted]

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Roche Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 39 B  
02-672 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[Redacted]

# Streszczenie

## Cel pracy

[Redacted text block]

## Metody

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

## Wyniki

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Wnioski**

[REDACTED]

## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>4</b>
<b>Spis treści</b> .....	<b>7</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>12</b>
<b>1 Cel opracowania</b> .....	<b>13</b>
<b>2 Przegląd systematyczny badań wtórnych dla tocilizumabu</b> .....	<b>15</b>
2.1 Metodyka poszukiwań opracowań wtórnych dla tocilizumabu .....	15
2.1.1 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	15
2.1.2 Selekcja informacji .....	15
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania .....	16
2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania .....	17
2.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych .....	17
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych .....	17
2.2 Wyniki przeglądu systematycznego opracowań wtórnych (porównanie z lekami biologicznymi) .....	18
2.2.1 Charakterystyka opracowań wtórnych .....	20
2.2.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych .....	26
2.2.3 Wyniki opracowań wtórnych .....	30
2.2.3.1 Pacjenci po nieskutecznym leczeniu cLMPCH .....	30
2.2.3.2 Pacjenci po nieskutecznym leczeniu i-TNF .....	33
2.2.3.3 Ocena bezpieczeństwa leczenia tocilizumabem .....	33
2.2.4 Wnioski .....	34
2.3 Wyniki przeglądu systematycznego opracowań wtórnych (porównanie z placebo/cLMPCH) .....	35
2.3.1 Charakterystyka opracowań wtórnych .....	37
2.3.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych .....	40
2.3.3 Wyniki opracowań wtórnych .....	43
2.3.3.1 Navarro-Millán 2012 .....	43
2.3.3.2 Campbell 2011 .....	44
2.3.3.3 An 2010 .....	45

2.3.3.4	Singh 2010, Singh 2011.....	46
2.3.4	Wnioski.....	52
<b>3</b>	<b>Przegląd badań pierwotnych dla tocilizumabu .....</b>	<b>53</b>
3.1	Metodyka poszukiwania badań pierwotnych dla tocilizumabu .....	53
3.1.1	Strategia wyszukiwania badań.....	53
3.1.2	Selekcja informacji .....	53
3.1.3	Kryteria włączenia do opracowania.....	53
3.1.4	Kryteria wykluczenia z opracowania.....	54
3.1.5	Ocena wiarygodności badań pierwotnych.....	55
3.1.6	Strategia ekstrakcji danych.....	55
3.2	Wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych .....	56
3.2.1	Charakterystyka badań pierwotnych.....	58
3.2.1.1	I linia leczenia .....	58
3.2.1.2	II i dalsze linie leczenia.....	96
3.2.2	Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań .....	100
<b>4</b>	<b>Przegląd opracowań wtórnych dla komparatorów.....</b>	<b>102</b>
4.1	Metodyka.....	102
4.1.1	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	102
4.1.2	Selekcja informacji .....	102
4.1.3	Kryteria włączenia do opracowania.....	102
4.1.4	Kryteria wykluczenia z opracowania.....	103
4.1.5	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	104
4.1.6	Strategia ekstrakcji danych.....	104
4.2	Wyniki przeglądu systematycznego opracowań wtórnych.....	104
4.2.1	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	106
4.2.2	Wyniki opracowań wtórnych.....	121
<b>5</b>	<b>Przegląd badań pierwotnych dla komparatorów .....</b>	<b>122</b>
5.1	Metodyka poszukiwania badań pierwotnych dla komparatorów .....	122
5.1.1	Strategia wyszukiwania badań.....	122
5.1.2	Selekcja informacji .....	122



5.1.3	Kryteria włączenia do opracowania.....	122
5.1.4	Kryteria wykluczenia z opracowania.....	123
5.1.5	Ocena wiarygodności badań pierwotnych.....	123
5.1.6	Strategia ekstrakcji danych.....	124
5.2	Wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych .....	124
5.2.1	Charakterystyka i ocena badań pierwotnych dla komparatorów .....	129
5.2.1.1	Adalimumab .....	129
5.2.1.2	Etanercept.....	144
5.2.1.3	Inflixymab .....	156
5.2.1.4	Rytuksymab .....	172
<b>6</b>	<b>Wykaz odnalezionych abstraktów i doniesień konferencyjnych.....</b>	<b>185</b>
<b>7</b>	<b>Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych .....</b>	<b>187</b>
<b>8</b>	<b>Analiza ilościowa skuteczności .....</b>	<b>188</b>
8.1	Metody analityczne .....	188
8.2	Porównania bezpośrednie.....	188
8.2.1	I linia .....	190
8.2.1.1	Monoterapia .....	193
8.2.1.2	Leczenie skojarzone .....	202
8.2.2	II linia.....	217
8.2.2.1	Terapia skojarzona .....	217
8.3	Porównania pośrednie.....	219
8.3.1	Pierwsza linia leczenia, monoterapia.....	220
8.3.1.1	Tocilizumab vs Etanercept.....	220
8.3.2	Pierwsza linia leczenia, terapia skojarzona z MTX .....	226
8.3.2.1	TOC + MTX vs ADA + MTX.....	226
8.3.2.2	TOC+MTX vs ETN+MTX .....	234
8.3.2.3	TOC+MTX vs IFX+MTX .....	245
8.3.3	Druga linia leczenia (i dalsze linie), monoterapia.....	252
8.3.4	Druga linia leczenia (i dalsze linie), terapia skojarzona z MTX.....	252
8.3.4.1	TOC+MTX vs RTX+MTX.....	252

---

<b>9</b>	<b>Analiza bezpieczeństwa</b>	<b>260</b>
9.1	I linia	262
9.1.1	Monoterapia	264
9.1.1.1	Tocilizumab vs Adalimumab	264
9.1.1.2	Tocilizumab vs placebo	266
9.1.1.3	Tocilizumab vs metotreksat	268
9.1.2	Leczenie skojarzone	273
9.1.2.1	Tocilizumab + metotreksat vs metotreksat	273
9.2	II linia	288
9.2.1	Tocilizumab + metotreksat vs metotreksat	288
9.2.1.1	24 tygodnie	288
9.3	Wyniki raportu Cochrane	292
<b>10</b>	<b>Wnioski, dyskusja i ograniczenia</b>	<b>293</b>
<b>11</b>	<b>Podsumowanie</b>	<b>298</b>
<b>12</b>	<b>Aneks</b>	<b>299</b>
12.1	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	299
12.1.1	Tocilizumab	299
12.1.2	Komparatory	300
12.2	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	304
12.2.1	Tocilizumab	304
12.2.2	Adalimumab	305
12.2.3	Etanercept	306
12.2.4	Infliksymab	307
12.2.5	Rytuksymab	307
12.3	Spis opracowań wtórnych włączonych do przeglądu	309
12.3.1	Tocilizumab	309
12.3.2	Komparatory	311
12.4	Spis opracowań wtórnych wykluczonych z przeglądu	316
12.4.1	Tocilizumab	316
12.4.2	Komparatory	319

12.5	Spis badań pierwotnych włączonych do przeglądu.....	325
12.5.1	Tocilizumab.....	325
12.5.2	Adalimumab.....	327
12.5.3	Etanercept.....	328
12.5.4	Inflixymab.....	330
12.5.5	Rytuksymab .....	331
12.6	Spis badań pierwotnych wykluczonych z przeglądu.....	333
12.6.1	Tocilizumab.....	333
12.6.2	Adalimumab.....	335
12.6.3	Etanercept.....	337
12.6.4	Inflixymab.....	338
12.6.5	Rytuksymab .....	340
12.7	Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności tocilizumabu (RoActemra®) w leczeniu RZS – skala GRADE .....	342
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>352</b>
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>358</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>362</b>

## Skróty i akronimy

ABA	abatacept
ACR	Amerykańska Szkoła Reumatologiczna (ang. American College of Rheumatology)
ADA	adalimumab
ANK	anakinra
CER	certolizumab
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DAS	wskaźnik aktywności choroby (ang. Disease Activity Score)
LMPCH	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying drugs</i> )
cLMPCH	klasyczne (niebiologiczne) LMPCH
ETA	etanercept
GOL	golimumab
IFX	infliksymab
ITT	Zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
RTX	rytuksymab
NICE	Brytyjski Instytut Zdrowia (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	odczyn Biernackiego
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SJC	liczba obrzękniętych stawów (ang. <i>swollen joint count</i> )
TNF- $\alpha$	czynnik martwicy nowotworu typu $\alpha$ (ang. Tumor Necrosis Factor $\alpha$ )
TJC	liczba bolesnych stawów (ang. <i>tender joint count</i> )
TCZ, TOC	tocilizumab

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu (RoActemra®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w porównaniu bezpośrednim lub pośrednim z innymi lekami biologicznymi, tj. adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz rytuksymabem. Analizę wykonano zgodnie ze schematem PICO (Tabela 1) w ramach wcześniej ustalonego problemu decyzyjnego [2].

Tabela 1. Schemat PICO przyjęty w analizie efektywności klinicznej.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCHs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF). Ze względu na różnice w wytycznych dotyczących leczenia RZS, rozróżnić należy pacjentów: uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi (subanaliza dla I linii leczenia) oraz leczonych tymi lekami (subanaliza dla II linii leczenia i dalszych linii – łącznie). Ze względu na tolerancję metotreksatu, dla każdej z tych populacji należy rozpatrywać dwie subpopulacje.
Rodzaj interwencji (I)	Tocilizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem. dla I linii leczenia: adalimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, etanercept w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, infliksymab w skojarzeniu z metotreksatem,
Komparator (C)	dla II i dalszych linii leczenia: adalimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, etanercept w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, infliksymab w skojarzeniu z metotreksatem, rytuksymab w skojarzeniu z metotreksatem. Skuteczność leczenia: 20-, 50- i 70-procentowa poprawa wg kryteriów American College of Rheumatology, remisja wg DAS28, HAQ.
Efekty zdrowotne (O)	Bezpieczeństwo leczenia: ciężkie działania niepożądane, ciężkie infekcje, choroby nowotworowe, zgony, jakość życia.

Niniejszy dokument koncentruje się na samej analizie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu. Szczegółowe informacje dot. choroby, w szczególności dane epidemiologiczne, opis technologii i sposób refundowania zawarto w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [2]. Ponieważ dokument APD, po przeprowadzeniu wstępnego przeglądu literatury, wskazuje na brak możliwości porównań bezpośrednich, więc metodyka niniejszego opracowania zakłada wykonanie porównania pośredniego w celu określenia skuteczności. W związku z powyższym niniejsze opracowanie zawiera następujące elementy.

W pierwszej kolejności przedstawiono przegląd systematyczny opracowań wtórnych i pierwotnych dla tocilizumabu, w celu przedstawienia dostępnych dowodów naukowych dla analizowanej technologii. W analizie skuteczności ograniczono się przy tym do zaślepionych, randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono także badania otwarte.

W dalszej części w opracowaniu przedstawiono przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla komparatorów. Celem przeglądu opracowań wtórnych jest identyfikacja badań pierwotnych, które powinny być uwzględnione. Listę badań pierwotnych dodatkowo zaktualizowano w oparciu o przegląd systematyczny od roku 2007 do sierpnia 2012.

Istotne jest, że niniejsze opracowanie ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu. Z tego względu przegląd dla komparatorów (a w dalszej części wybór horyzontu czasowego badania i punktów końcowych przy ekstrakcji danych) ukierunkowano na badania, które w dalszych analizach mogą zostać wykorzystane do przeprowadzenia porównań pośrednich, tj. poszukiwano badań, w których porównywano adalimumab, etanercept, infliksymab i rytuksymab do placebo lub metotreksatu (badania pierwotne dla tocilizumabu obejmowały placebo i metotreksat jako komparatory). Dobór horyzontu czasowego badań oraz stosowanych parametrów przy ekstrakcji danych także wynikał z danych dostępnych dla tocilizumabu. W analizie uwzględniono dane z badań klinicznych odpowiadające dawkom stosowanym w programie zdrowotnym w Polsce.

## 2 Przegląd systematyczny badań wtórnych dla tocilizumabu

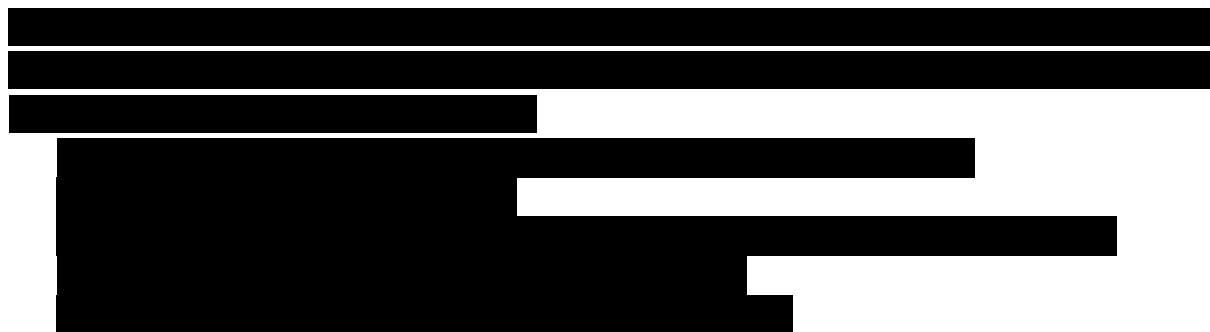
### 2.1 Metodyka poszukiwań opracowań wtórnych dla tocilizumabu

#### 2.1.1 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA), metaanaliz oraz przeglądów systematycznych dostępnych w:

- *Cochrane Library*,
- bazie MEDLINE,
- bazie EMBASE,
- bazie *Centre for Reviews and Dissemination*.

Strategię przeszukiwania ww. baz dla opracowań wtórnych przedstawiono w 12.1.1. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W przypadku bazy MEDLINE oraz EMBASE wykorzystano dostępne filtry nakierowane na wyszukanie przeglądów systematycznych oraz metaanaliz.



W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

#### 2.1.2 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████). Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia (rozdz. 2.1.3) badań z przeglądu systematycznego. Selekcję opracowań wtórnych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej ak-

tualizacji przeszukiwania baz danych: 10.07.2012 dla bazy MEDLINE oraz 17.07.2012 dla bazy EMBASE, *Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*.

### 2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy efektywności klinicznej włączono opracowania wtórne, spełniające następujące kryteria:

- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
  - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
  - przedstawiona strategia wyszukiwania badań (w postaci pełnej strategii lub słów kluczowych),
  - wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych, w tym co najmniej jednej spośród baz EMBASE, MEDLINE, *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*.
  - precyzyjne kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu;
- opracowanie dotyczyło populacji zgodnej ze schematem PICO przyjętym w niniejszym opracowaniu, tj. chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów po niepowodzeniach wcześniejszej terapii LMPCH lub i-TNF;
- publikacja dotyczyła tocilizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jako interwencji oraz co najmniej jednego z następujących leków jako komparatora:
  - któregoś z poniższych leków biologicznych (omówienie tych prac zawiera rozdz. 2.2)
    - adalimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem,
    - etanercept w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem,
    - infliksymab w skojarzeniu z metotreksatem,
    - rytuksymab w skojarzeniu z metotreksatem.
  - placebo lub cLMPCH (omówienie tych prac zawiera rozdz. 2.3)
- w publikacji analizowano przynajmniej jeden z następujących punktów końcowych:
  - ocena skuteczności:
    - odpowiedź na leczenie oceniona wg kryteriów ACR,
    - aktywność choroby oceniona wg wskaźnika DAS28,
    - ocena stanu zdrowia w skali HAQ,
  - ocena bezpieczeństwa:
    - ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zgony),
    - ciężkie infekcje,
    - choroby nowotworowe,
    - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL).



- publikacja w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

#### 2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy efektywności klinicznej dodatkowo wykluczono prace spełniające następujące kryteria:

- opracowanie ukierunkowane na populację inną niż kaukaska,
- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- opracowania dotyczące wyłącznie wyników miar laboratoryjnych,
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

#### 2.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy ([REDACTED]).

Wiarygodność zakwalifikowanych do przeglądu opracowań wtórnych oceniono poprzez sprawdzenie:



Podsumowanie wiarygodności opracowań wtórnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2.2.2 (porównanie z lekami biologicznymi) oraz 2.3.2 (porównanie z placebo/cLMPCH).

#### 2.1.6 Strategia ekstrakcji danych





## 2.2 Wyniki przeglądu systematycznego opracowań wtórnych (porównanie z lekami biologicznymi)

W toku przeszukiwania baz danych 165 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 36 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych, przedstawiono poniżej (Rycina 1).

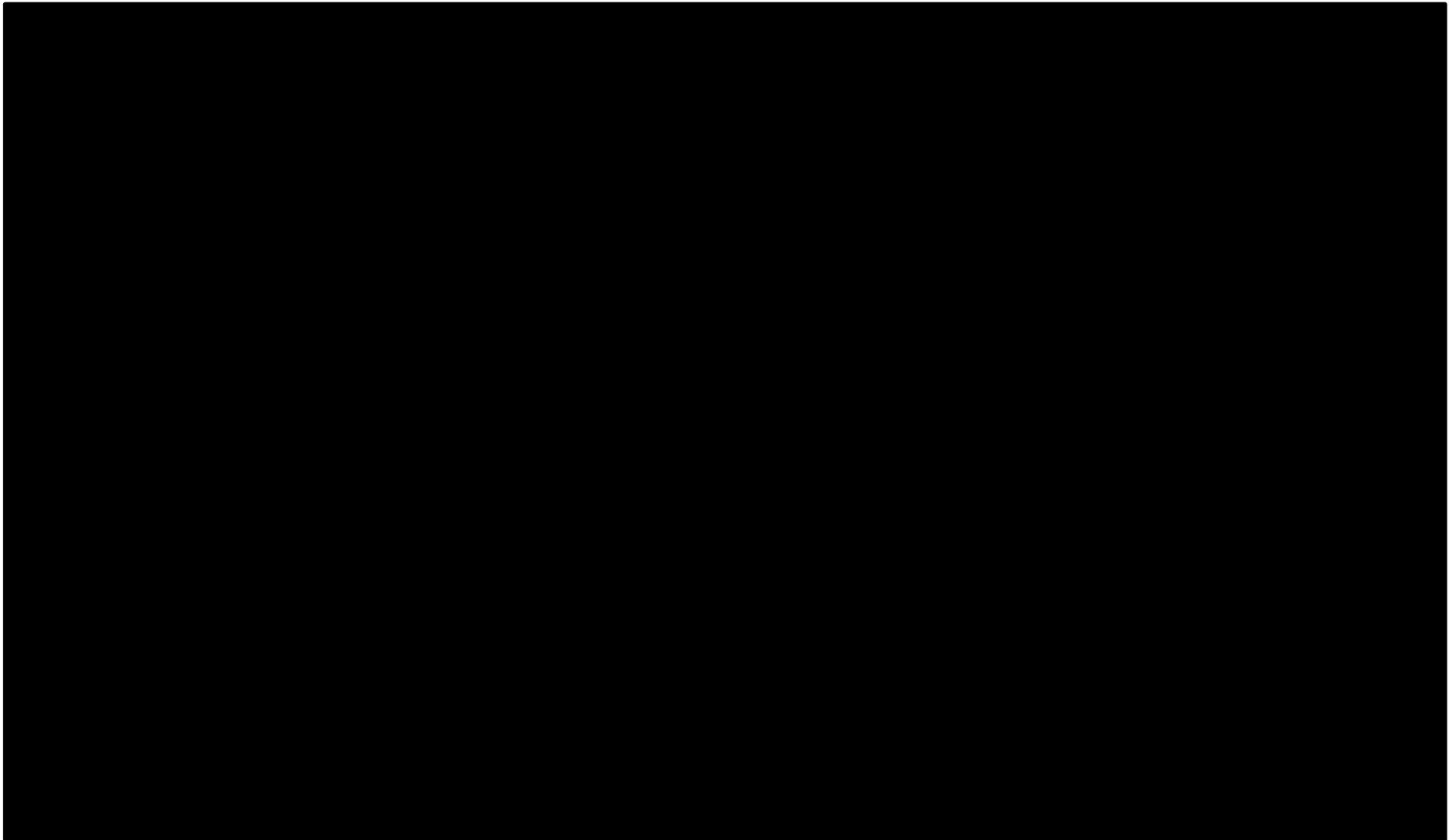
Do części właściwej przeglądu systematycznego włączono 12 prac.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono odpowiednio w rozdz. 12.3.1 oraz 12.3.2.

W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA, nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dla analizowanej interwencji (tocilizumabu). Odnaleziono dwie publikacje: raport ERG 2011 [5] oraz wytyczne NICE TA247 [6]. Pierwsza z prac stanowi krytyczną ocenę wniosku złożonego przez producenta, zaś druga zawiera wytyczne NICE UK dla stosowania tocilizumabu w RZS.

Rycina 1. Selekcja badań włączonych do opracowania (tocilizumab vs leki biologiczne).



### **2.2.1 Charakterystyka opracowań wtórnych**

Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono 12 opracowań wtórnych, z których 10 zawiera wyniki analizy pośredniej efektywności klinicznej, 1 dotyczy bezpieczeństwa stosowania biologicznych LMPCH, oraz 1 praca będąca przeglądem systematycznym, nie zawierającym metaanalizy. Charakterystykę poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Schoels 2012	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Singh 2012	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Devine 2011	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
Guyot 2011	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
Kristensen 2011	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

<p>Launois 2011</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Salliot 2011</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Turkstra 2011</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Bergman 2010	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nam 2010	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Alivernini 2009	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Cantini 2009	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						

## 2.2.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu przedstawiona została poniżej (Tabela 3 oraz Tabela 4).

Tabela 3. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu (cz. I).

Opracowanie wtórne	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy
Schoels 2012		
Singh 2012		
Devine 2011		
Guyot 2011		
Kristensen 2011		
Launois 2011		
Salliot 2011		
Turkstra 2011		
Bergman 2010		
Nam 2010		
Alivernini 2009		
Cantini 2009		

Tabela 4. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu (cz. II).

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Klasyfikacja wg AOTM
Schoels 2012	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Singh 2012	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Devine 2011	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Guyot 2011	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Klasyfikacja wg AOTM
Kristensen 2011	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Launois 2011	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Salliot 2011	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Turkstra 2011	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Klasyfikacja wg AOTM
Bergman 2010	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nam 2010	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Alivernini 2009	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cantini 2009	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 2.2.3 Wyniki opracowań wtórnych

Ocenę skuteczności tocilizumabu w leczeniu RZS w porównaniu z biologicznymi lekami LMPCH (zgodnie z PICO: adalimumab, etanercept, infliksymab, rytuksymab) przedstawiono na podstawie 11 włączonych do analizy badań.

We włączonych do analizy opracowaniach oceniano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie oceniona według kryteriów ACR (ACR20, ACR50, ACR70);
- wynik kwestionariusza oceny zdrowia HAQ;
- remisja wg DAS28,
- ciężkie działania niepożądane,
- ciężkie infekcje,
- choroby nowotworowe,
- zgony,
- jakość życia.

Poszczególne punkty końcowe oceniono tylko w badaniach, w których były raportowane. Pozostałe punkty końcowe, mniej istotne z punktu widzenia praktyki klinicznej, pominięto.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych pochodzące z poszczególnych opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (rozdz. 2.2.3.1 oraz 2.2.3.2).

Przegląd systematyczny Cantini 2009 przedstawia charakterystykę poszczególnych leków biologicznych stosowanych w leczeniu RZS opartą na badaniach włączonych do analizy (bez metaanalizy wyników). Tym samym, wyniki z tego przeglądu nie zostały zestawione poniżej wraz z wynikami pozostałych włączonych prac. Autorzy pracy Cantini 2009 wskazują na ogromny wpływ leków biologicznych w leczeniu RZS. Leki te pozwalają skutecznie kontrolować objawy oraz zmieniać przebieg kliniczny choroby poprzez zahamowanie uszkodzenia stawów, jak również znacząco poprawiają jakość życia pacjentów. Ponadto, autorzy wskazują na potwierdzenie dobrego profilu bezpieczeństwa tych leków na podstawie danych z randomizowanych badań.

#### 2.2.3.1 Pacjenci po nieskutecznym leczeniu cLMPCH

W tabeli poniżej (Tabela 5) przedstawiono zestawienie wyników dla analizowanych punktów końcowych, w populacji pacjentów po nieskutecznym leczeniu klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (cLMPCH). Wyniki pracy Devine 2011 przedstawia Tabela 6 oraz Tabela 7.

Tabela 5. Ocena skuteczności tocilizumabu na podstawie włączonych opracowań wtórnych.

Opracowanie wtórne	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28	HAQ
<b>Turkstra 2011</b>	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)		
<i>Niepowodzenie leczenia cLMPCH</i>					
TOC vs PL	4,72 (2,98; 7,20)	6,31 (3,99; 9,55)	10,60 (5,44; 19,60)	bd	bd
ADA vs TOC	0,56 (0,31; 1,16)	0,50 (0,27; 1,04)	0,39 (0,16; 1,23)	bd	bd
ETA vs TOC	1,22 (0,67; 2,59)	1,18 (0,63; 2,68)	0,78 (0,35; 2,86)	bd	bd
IFX vs TOC	0,60 (0,33; 1,28)	0,59 (0,32; 1,29)	0,42 (0,18; 1,37)	bd	bd
RTX vs TOC	0,77 (0,38; 1,81)	0,60 (0,29; 1,53)	0,42 (0,14; 1,86)	bd	bd
<b>Salliot 2011</b>		OR (95% CI)			
<i>Niepowodzenie leczenia cLMPCH; ocena po 6 mies. (24-30 tydz.)</i>					
RTX vs TOC	bd	0,57 (0,29; 1,12) p=0,10	bd	bd	bd
I-TNF* vs TOC	bd	0,92 (0,51; 1,63) p=0,77	bd	bd	bd
I-TNF** vs TOC	bd	0,77 (0,43; 1,39) p=0,38	bd	bd	bd
<b>Nam 2010</b>	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
<i>Niepowodzenie leczenia MTX; po 6 mies.</i>					
TOC + MTX vs MTX	2,01 (1,57; 2,57)	3,48 (2,30; 5,27)	8,66 (3,21; 23,39)	bd	-0,23 (-0,40; -0,06)
<i>Mixed LMPCH IR; po 6 mies.</i>					
TOC + cLMPCH vs cLMPCH	2,49 (2,08; 2,97)	4,18 (3,04; 5,76)	7,07 (3,98; 12,55)	bd	-0,57 (-0,69; -0,44)
<i>Mixed LMPCH IR; po 6 mies.</i>					
TOC vs cLMPCH/PL	1,33 (1,17; 1,52)	1,33 (1,08; 1,64)	1,85 (1,33; 2,58)	2,81 (1,92; 4,12)	bd
<i>MTX IR; po 12 mies.</i>					
TOC + MTX vs MTX	2,07 (1,72; 2,50)	3,30 (2,41; 4,52)	4,77 (2,84; 8,00)	bd	bd
<b>Launois 2011</b>	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)		
<i>Niepowodzenie leczenia cLMPCH</i>					
Model efektów losowych					
TOC vs PL	4,13 (2,64; 6,19)	5,68 (2,78; 9,93)	8,63 (3,70; 16,99)	bd	bd
Model efektów stałych					
TOC vs PL	4,09 (3,43; 4,86)	5,92 (4,47; 7,79)	8,48 (5,37; 13,06)	bd	bd
<b>Kristensen 2011</b>		RD (95% CI)			

Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.  
Analiza skuteczności klinicznej

Niepowodzenie leczenia cLMPCH					
TOC (4 mg) + MTX vs PL	bd	0,21 (0,13; 0,28)	bd	bd	bd
TOC (8 mg) + MTX vs PL	bd	0,33 (0,25; 0,41)	bd	bd	bd
<b>Guyot 2011</b>		Odsetek % (95% CI)		Odsetek % (95% CI) DAS28<2,6	Całkowita wartość HAQ CFB***
Niepowodzenie leczenia MTX					
Skorygowana całkowita skuteczność w 24/26 tyg.					
TOC + MTX	bd	47,5 (16,1; 78,6)	bd	71,0 (19,0; 98,9)	-0,49 (-0,73; -0,26)
Ocena w 24 tyg.					
TOC + MTX vs PL + MTX	bd	bd	bd	bd	-0,21 (-0,44; 0,03)
<b>Bergman 2010</b>	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)		
Niepowodzenie leczenia cLMPCH					
Model efektów losowych					
TOC vs PL	2,1 (1,6; 2,5)	3,6 (2,5; 5,0)	6,9 (4,5; 10,8)	bd	bd
TOC vs RTX	1,1 (0,8; 1,7)	1,2 (0,7; 2,5)	1,6 (0,6; 4,0)	bd	bd
TOC vs iTNF	1,1 (0,8; 1,3)	1,1 (0,7; 1,6)	1,7 (1,0; 2,8)	bd	bd
Model efektów stałych					
TOC vs PL	2,0 (1,9; 2,2)	3,5 (3,0; 4,0)	6,8 (4,9; 9,4)	bd	bd
TOC vs RTX	1,1 (0,9; 1,4)	1,3 (0,9; 1,9)	1,6 (0,7; 3,3)	bd	bd
TOC vs iTNF	1,1 (1,0; 1,2)	1,3 (1,1; 1,5)	1,8 (1,2; 2,6)	bd	bd
* i-TNF: IFX (połączone wyniki dla 3mg/kg oraz 10mg/kg), ETA, ADA, CER i GOL; ** i-TNF bez CER; *** wartości ujemne wskazują na poprawę; wyniki oparte na modelu efektów losowych; bd – brak danych; CFB – zmiana od wartości wyjściowej (ang. <i>change from baseline</i> ); IR – niewystarczająca odpowiedź (ang. <i>inadequate response</i> ); iTNF – inhibitory TNF; NLP – niewystarczająca liczba pacjentów;					

Tabela 6. Wyniki opracowania wtórnego Devine 2011 cz I.

Model 6-miesięczny (w oparciu o lek)			
	Mediana log OR	SD	95% CI
TOC	1,67	0,19	1,31; 2,07
Model 6-miesięczny (w oparciu o klasę terapeutyczną)			
	Mediana log OR	SD	95% CI
TOC	1,70	0,22	1,29; 2,15
Model 6-miesięczny (w oparciu o klasę terapeutyczną)			
	log OR	SD	99,2% CI
TOC vs MTX	0,83	bd	0,03; 1,62
bd – brak danych; SD – odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> );			



Tabela 7. Wyniki opracowania wtórnego Devine 2011 cz II.

Forest plot dla 6-miesięcznego modelu	OR
ADA vs TOC	0,75
ETA vs TOC	0,79
IFX vs TOC	0,90
RTX vs TOC	0,95
TOC vs MTX	2,42
Forest plot dla 6-miesięcznego modelu (w oparciu o czas leczenia i choroby) vs komparator	OR (dla TOC)
Rok diagnozy	2,63
Rok 3	3,35
Rok 6	4,26
Rok 9	5,41

### 2.2.3.2 Pacjenci po nieskutecznym leczeniu i-TNF

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników dla analizowanych punktów końcowych, w populacji pacjentów po nieskutecznym leczeniu inhibitorami-TNF (Tabela 8).

Tabela 8. Ocena skuteczności tocilizumabu.

Opracowanie wtórne	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28	HAQ
<b>Schoels 2012</b>	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)		
<i>Niepowodzenie leczenia iTNF</i>					
TOC+MTX vs PL+MTX	8,901 (4,86; 16,31)	10,240 (4,19; 25,01)	10,75 (2,47; 46,80)	bd	bd
<b>Salliot 2011</b>		OR (95% CI)			
<i>Niepowodzenie leczenia iTNF; po 6 mies. (24 tydz.)</i>					
TOC vs RTX	bd	1,26 (0,42; 3,78) p=0,67	bd	bd	bd
<b>Nam 2010</b>	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
<i>Niepowodzenie leczenia iTNF; po 6 mies.</i>					
TOC + cLMPCH vs cLMPCH	4,00 (2,47; 6,48)	6,05 (2,69; 13,58)	6,92 (1,67; 28,64)	bd	-0,57 (-0,76; -0,37)
<b>Alivernini 2009</b>	% odpowiedzi	% odpowiedzi	% odpowiedzi	DAS28 < 2,6 % odpowiedzi	
<i>Niepowodzenie leczenia iTNF</i>					
i-TNFα → TOC	50	28,8	12,4	30,1	bd

### 2.2.3.3 Ocena bezpieczeństwa leczenia tocilizumabem

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu pochodzące z pracy Singh 2012. Raport ten zawiera wyniki dla szerszej populacji pacjentów niż populacja zdefiniowana w ramach PICO niniejszego przeglądu (do przeglądu Singh 2012 włączano prace dotyczące stosowania leków biologicznych w każdym wskazaniu, z wyłączeniem HIV/AIDS).

Tabela 9. Ocena bezpieczeństwa tocilizumabu.

OCENA BEZPIECZEŃSTWA			
	Wycofanie z badania ze względu na działania niepożądane	Ciężkie infekcje	Ciężkie działania niepożądane
Tocilizumab vs kontrola – standardowa meta-analiza			
	1,49 (0,74 - 3,01)	1,28 (0,34 - 4,82)	0,90 (0,51 - 1,61)
Tocilizumab vs kontrola – metaanaliza sieciowa (MTC)			
Dawka standardowa Mediana (95% CI)	1,83 (0,64 - 5,42)	0,84 (0,20 - 3,56)	0,77 (0,41 - 1,45)
Nieskorygowany model Mediana (95% CI)	1,47 (0,79 - 2,79)	1,52 (0,72 - 3,32)	1,11 (0,70 - 1,77)
Model skorygowany o dawkę Mediana (95% CI)	1,57 (0,63 - 3,90)	0,78 (0,22 - 2,60)	1,16 (0,25 - 4,77)

Tabela 10. Porównanie tocilizumabu z innymi lekami biologicznymi

Metaanaliza sieciowa (MTC)			
Porównanie	Model dawki standardowej OR (95% CI)	Model niedostosowany do dawki OR (95% CI)	Model dostosowany do dawki OR (95% CI)
Ciężkie działania niepożądane			
TOC vs ETA	0,62 (0,30 - 1,24)	0,89 (0,44 - 1,59)	0,91 (0,18 - 3,89)
TOC vs ADA	0,79 (0,40 - 1,59)	1,24 (0,63 - 2,22)	1,15 (0,23 - 5,11)
TOC vs IFX	0,67 (0,33 - 1,34)	0,90 (0,46 - 1,56)	1,03 (0,21 - 4,45)
TOC vs RTX	0,44 (0,14 - 1,37)	0,81 (0,41 - 1,44)	0,81 (0,13 - 4,45)
Wycofanie z badania ze względu na działania niepożądane			
TOC vs ETA	1,41 (0,43 - 4,53)	1,09 (0,52 - 2,28)	1,15 (0,41 - 3,13)
TOC vs ADA	1,36 (0,42 - 4,43)	1,27 (0,60 - 2,69)	1,14 (0,41 - 3,15)
TOC vs IFX	0,78 (0,24 - 2,54)	0,64 (0,31 - 1,30)	0,68 (0,24 - 1,88)
TOC vs RTX	0,67 (0,05 - 5,67)	0,59 (0,24 - 1,40)	0,88 (0,15 - 5,20)
Ciężkie infekcje			
TOC vs ETA	0,65 (0,13 - 3,07)	1,28 (0,51 - 3,20)	0,61 (0,15 - 2,30)
TOC vs ADA	0,69 (0,14 - 3,32)	1,21 (0,47 - 3,06)	0,59 (0,14 - 2,25)
TOC vs IFX	0,60 (0,12 - 2,88)	0,97 (0,41 - 2,28)	0,67 (0,16 - 2,54)
TOC vs RTX	3,20 (0,25 - 49,00)	1,31 (0,53 - 3,17)	1,71 (0,35 - 8,37)

## 2.2.4 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej oceny wiarygodności opracowań wtórnych (rozdz. 2.2.2) oraz analizy zamieszczonych w nich wyników porównań (rozdz. 2.2.3) stwierdzono, że wykorzystanie ww. wyników nie umożliwi przeprowadzenia wiarygodnej analizy efektywności klinicznej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu w porównaniu z innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz rytuksymabem).

Tym samym niezbędna jest identyfikacja badań pierwotnych dla tocilizumabu i dla każdego z porównywanych leków, tj. ADA, ETA, INF, RTX (poprzez referencje opracowań wtórnych), które pozwoliłyby na przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo lub cLMPCH).

### **2.3 Wyniki przeglądu systematycznego opracowań wtórnych (porównanie z placebo/cLMPCH)**

W toku przeszukiwania baz danych 165 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 15 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

W jednym z opracowań (Singh 2011) powielono wyniki i wnioski pochodzące z innego opracowania (Singh 2010), również włączonego do przeglądu.

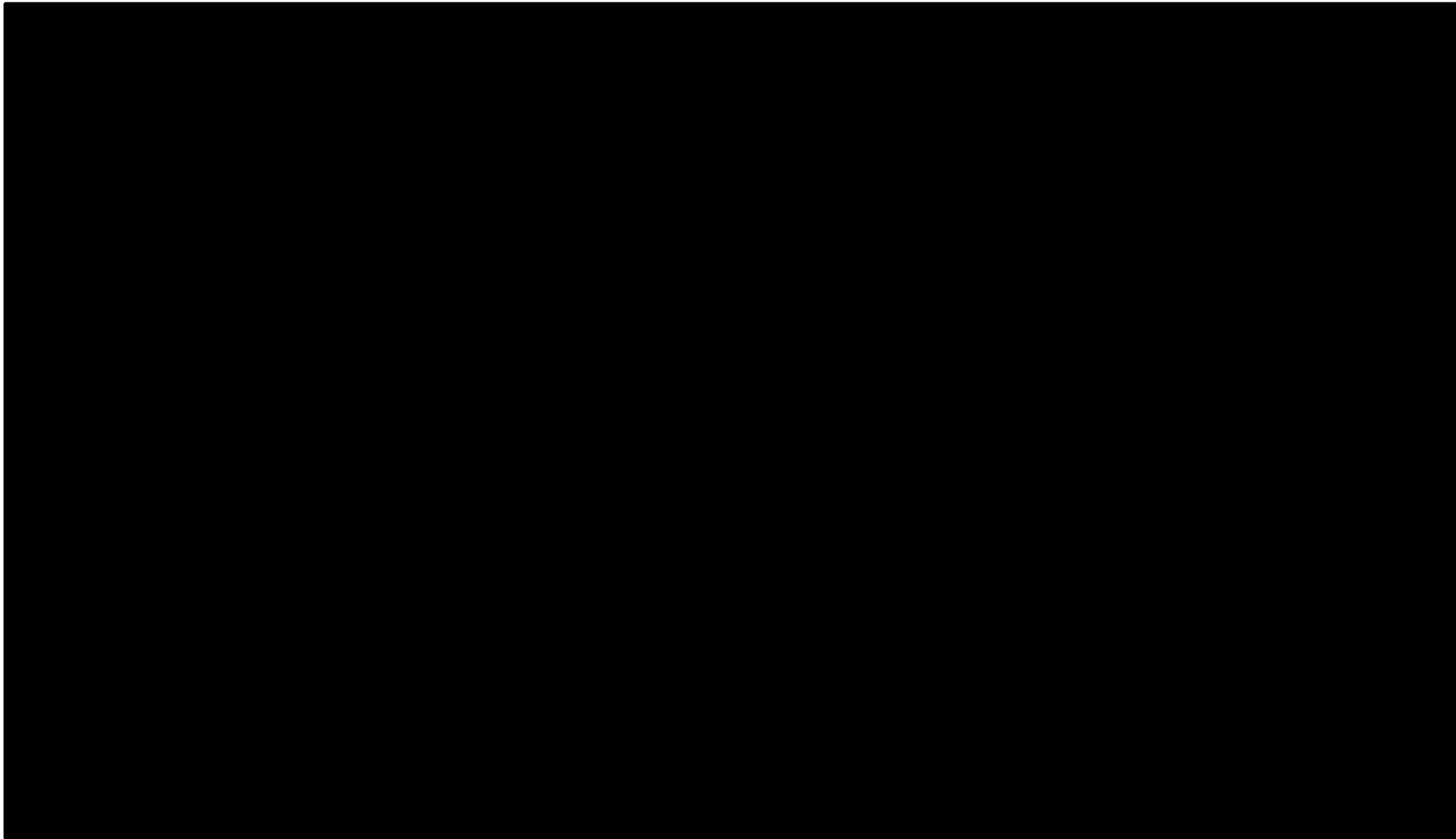
Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych, przedstawiono poniżej (Rycina 2).

Do części właściwej przeglądu systematycznego włączono 5 prac.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono odpowiednio w rozdz. 12.3.1 oraz 12.3.2.

Rycina 2. Selekcja badań włączonych do opracowania (tocilizumab vs placebo/cLMPCH).



### **2.3.1 Charakterystyka opracowań wtórnych**

Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono 5 opracowań wtórnych, przy czym opracowanie Singh 2011 powiela wyniki i wnioski pochodzące z przeglądu Singh 2010. Charakterystykę poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			Sposób porównania
		Populacja	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Navarro-Millan 2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Campbell 2011	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<p>An 2010</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Singh 2010, Singh 2011</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

### 2.3.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu przedstawiona została w tabeli poniżej (Tabela 12 oraz Tabela 13).

Tabela 12. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu (cz. I).

Opracowanie wtórne	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy
Navarro-Millan 2012	■	■
Campbell 2011	■	■
Singh 2011	■	■
An 2010	■	■
Singh 2010	■	■



Tabela 13. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu (cz II).

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Klasyfikacja wg AOTM
Navarro-Millán 2012	[Redacted]	[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	■
Campbell 2011	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Klasyfikacja wg AOTM
An 2010	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
Singh 2010, Singh 2011	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■

### 2.3.3 Wyniki opracowań wtórnych

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu w leczeniu RZS w porównaniu z placebo/cLMPCH przedstawiona została na podstawie 5 włączonych do analizy badań.

We włączonych do analizy opracowaniach oceniano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie oceniona według kryteriów ACR (ACR20, ACR50, ACR70);
- wynik kwestionariusza oceny zdrowia HAQ;
- remisja wg DAS28,
- ciężkie działania niepożądane,
- ciężkie infekcje,
- choroby nowotworowe,
- zgony,
- jakość życia.

Poszczególne punkty końcowe oceniono tylko w badaniach, w których były raportowane, zaś pozostałe punkty końcowe (mniej istotne z punktu widzenia praktyki klinicznej) zostały pominięte.

#### 2.3.3.1 Navarro-Millán 2012

Do opracowania Navarro-Millán 2012 włączono 10 badań RCT, w tym 7 badań fazy III (SAMURAI, TOWARDS, OPTION, RADIATE, SATORI, AMBITION, LITHE) oraz 3 badania fazy II (Nishimoto 2004, CHARISMA, STREAM). W pracy tej przedstawiono i omówiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu uzyskane w poszczególnych badaniach.

Wyniki przedstawione w tabeli poniżej uzyskano po 24 tyg., jedynie w przypadku badania SAMURAI po 52 tyg.

Tabela 14. Wyniki Navarro-Millán 2012.

	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28	HAQ
<b>OPTION</b>	Odsetek %				
TOC (4 mg/kg) + MTX	48 <sup>1</sup>	32 <sup>1</sup>	12 <sup>1</sup>	13 <sup>2</sup>	-0,52
TOC (8 mg/kg) + MTX	59 <sup>1</sup>	44 <sup>1</sup>	22 <sup>1</sup>	27 <sup>1</sup>	-0,55 <sup>3</sup>
PL + MTX	27	11	2	0,8	-0,34
<b>TOWARD</b>	Odsetek %				
TOC (8 mg/kg) + LMPCH	61 <sup>1</sup>	38 <sup>1</sup>	21 <sup>1</sup>	30 <sup>1</sup>	-0,5 <sup>1</sup>
PL + LMPCH	25	9	3	3	-0,2
<b>RADIATE</b>	Odsetek %				
TOC (4 mg/kg) + MTX	30 <sup>1</sup>	17 <sup>1</sup>	5	8	-0,31
TOC (8 mg/kg) + MTX	50 <sup>1</sup>	29 <sup>1</sup>	12 <sup>2</sup>	30 <sup>1</sup>	-0,39 <sup>1</sup>
PL + MTX	10	4	1	2	-0,05
<b>AMBITION</b>	Odsetek %				
MTX	53	34	15	12	-0,5

TOC (8 mg/kg)	70 <sup>1</sup>	44 <sup>1</sup>	28 <sup>1</sup>	34	-0,7
LITHE	Odsetek %				
PL + MTX	27	10	2	7	52 <sup>3,4</sup>
TOC (8 mg/kg)	56 <sup>2</sup>	32 <sup>2</sup>	13 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>	63 <sup>2,4</sup>
SAMURAI	Odsetek %				
TOC (8 mg/kg)	78	64	44	59	-0,5 <sup>5</sup>
MTX (8 mg/tydz.)	34	13	10	3	-0,13
SATORI	Odsetek %				
TOC (8 mg/kg) + LMPCH	80	49	30	43	-0,40 <sup>2</sup>
MTX (8 mg/tydz.) + LMPCH	25	10	6	2	-0,18
1 - p<0,001; 2 - p<0,01; 3 - p<0,05 vs kontrola; 4 - zmodyfikowane HAQ, % pacjentów ze spadkiem większym/równym 0,3 jednostki; 5 - p<0,001 wszystkie vs kontrola;					

### 2.3.3.2 Campbell 2011

Do opracowania Campbell 2011 włączono 6 badań RCT (w tym 1 badanie fazy II oraz 5 fazy III). Włączone badania to OPTION, TOWARD, RADIATE, SATORI, AMBITION oraz CHARISMA, na podstawie których autorzy publikacji dokonali oceny bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w leczeniu RZS. Czas trwania większości włączonych badań wynosił 24 tygodnie, jedynie badanie CHARISMA trwało krócej (16 tygodni).

#### *Ciężkie działania niepożądane*

W terapii skojarzonej, oszacowana szansa wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego działania niepożądanego w grupie pacjentów przyjmujących tocilizumab w dawce 4 mg/kg nie różniła się znacząco w porównaniu z grupą kontrolną (OR 0,78; 95% CI: 0,45-1,33) ani też w porównaniu z tocilizumabem w dawce 8 mg/kg (OR 1,18; 95% CI: 0,69-2,02). Oszacowano, że pacjenci przyjmujący tocilizumab w monoterapii (w dawce 8 mg/kg) mają o około 1,39 razy większą szansę wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego DN w porównaniu z grupą kontrolną (95% CI: 0,67-2,89).

#### *Ciężkie infekcje*

Po wykluczeniu z analizy badania CHARISMA (badanie wykluczone ze względu na brak przypadków wystąpienia ciężkich infekcji; ponadto, żadne czynniki korekcyjne nie zostały w tym przypadku zastosowane), szansa wystąpienia ciężkiej infekcji nie różniła się znacząco pomiędzy grupą przyjmującą tocilizumab (4 mg/kg) i grupą kontrolną (OR 0,83; 95% CI: 0,28-2,50).

W przypadku porównywania dwóch dawek tocilizumabu w grupach łączonych, zastosowana została korekcja ciągłości. Pacjenci przyjmujący tocilizumab w dawce 8 mg/kg mają większą szansę na wystąpienie ciężkiej infekcji niż pacjenci przyjmujący ten lek w niższej dawce (OR 2,70; 95% CI: 1,09-6,71). Jednakże, analiza wrażliwości wykazała, że po usunięciu badania CHARISMA 2006 ogólne wnioski ulegają zmianie a OR nie jest już istotnie statystycznie przy poziomie 5% (OR 2,33; 95% CI: 0,88-6,13).

Pacjenci przyjmujący tocilizumab w monoterapii nie mieli znacząco większej szansy na wystąpienie co najmniej jednej ciężkiej infekcji w porównaniu z grupą kontrolną (OR 2,03; 95% CI: 0,50-8,21).

Zbiorcze wartości OR dla tocilizumabu w połączeniu z MTX przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki przedstawione w opracowaniu Campbell 2011.

Punkt końcowy	TOC (8 mg/kg) + MTX vs gr. kontrolna <sup>1</sup>	TOC (4 mg/kg) + MTX vs gr. kontrolna <sup>1</sup>	TOC (8 mg/kg) + MTX vs TOC (4 mg/kg) + MTX	TOC (8 mg/kg) vs gr. kontrolna <sup>1</sup>
	OR (95% CI)			
≥1 ciężkie DN	bd	0,78 (0,45-1,33)	1,18 (0,69-2,02)	1,39 (0,67-2,89)
≥1 ciężka infekcja	1,78 (0,98-3,23)	0,83 (0,28-2,50) <sup>2</sup>	2,33 (0,88-6,13) <sup>2</sup>	2,03 (0,50-8,21) <sup>3</sup>

1 – grupa kontrolna z MTX i placebo dla tocilizumabu;  
2 – wykluczone badanie CHARISMA;  
3 – do metaanalizy włączono jedynie badanie AMBITION i SATORI.

### 2.3.3.3 An 2010

Do opracowania An 2010 włączono cztery badania RCT (CHARISMA, OPTION, RADIATE oraz TOWARD). Wszystkie włączone badania ocenione za pomocą skali Jadad uzyskały ocenę 4 lub 5. Przedstawione w niniejszej publikacji wyniki dotyczą skuteczności oraz bezpieczeństwa tocilizumabu.

#### Ocena skuteczności

W publikacji An 2010 oceniano wartość ACR20 jako pierwszorzędowy punkt końcowy oraz wartość ACR50, ACR70 i DAS28 jako drugorzędowe punkty końcowe.

59,3% pacjentów przyjmujących tocilizumab (8 mg/kg) w połączeniu z LMPCH oraz 23,2% pacjentów w grupie kontrolnej uzyskało odpowiedź ACR20. W przypadku chorych przyjmujących tocilizumab w dawce 4 mg/kg (w połączeniu z LMPCH) wartości te wyniosły odpowiednio 43,1% i 21,8%. Tocilizumab (w obu dawkach) wykazał statystycznie ( $p < 0,01$ ) większą skuteczność w porównaniu do grupy kontrolnej. Dla dawki 8 mg/kg wartość RR wyniosła 2,53 (95% CI: 1,89-3,39) zaś dla dawki 4 mg/kg 1,96 (95% CI: 1,40-2,73).

Wyniki uzyskane dla analizy drugorzędowych punktów końcowych, dla tocilizumabu w porównaniu z grupą kontrolną, wynoszą:

- dla dawki TOC 8 mg/kg:
  - ACR50: RR 3,75 (95% CI: 2,37-5,95),
  - ACR70: RR 6,02 (95% CI: 2,76-13,09),
  - DAS28: RR 10,17 (95% CI: 5,20-19,91).
- dla dawki TOC 4 mg/kg:

- ACR50: RR 2,45 (95% CI: 1,25-4,79),
- ACR70: RR 2,55 (95% CI: 0,60-10,84),
- DAS28: RR 6,54 (95% CI: 1,58-27,11).

Odpowiedź ACR20 uzyskało 43,1% pacjentów przyjmujących tocilizumab w dawce 4 mg/kg w porównaniu do 56,6% pacjentów przyjmujących wyższą z dawek. W konsekwencji, leczenie większą dawką wiązało się z istotnie większą liczbą pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR20 (RR 1,30; 95% CI: 1,08-1,58; p=0,006).

Łączona analiza wtórnych punktów końcowych dla tocilizumabu w dawce 8 mg/kg w porównaniu do tocilizumabu w dawce 4 mg/kg, wiązała się ze znacząco większą liczbą pacjentów osiągających odpowiedź:

- ACR50 – RR 1,47; 95% CI: 1,21-1,79,
- ACR70 – RR 2,11; 95% CI: 1,49-3,00,
- DAS28 – RR 2,83; 95% CI: 1,42-5,64.

Powyższe wyniki sugerują, że dołączenie tocilizumabu w dawce 8 mg/kg do terapii lekami z grupy LMPCH jest lepsze niż dodatek 4 mg/kg tocilizumabu.

### **Ocena bezpieczeństwa**

Większość działań niepożądanych zgłaszanych w grupie leczonej tocilizumabem była oceniana jako łagodne lub umiarkowane. Nie stwierdzono znaczącej różnicy w liczbie osób zgłaszających co najmniej jedno ciężkie działanie niepożądane pomiędzy grupą leczoną tocilizumabem w dawce 8 mg/kg a grupą kontrolną (RR 1,18; 95% CI: 0,69-2,01) oraz pomiędzy tocilizumabem w dawce 4 mg/kg a grupą kontrolną (RR 0,78; 95% CI: 0,51-1,17).

Wśród pacjentów przyjmujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg oraz 4 mg/kg odpowiednio u 10,2% i 8,5% wystąpiło co najmniej jedno ciężkie działanie niepożądane, przy czym różnica pomiędzy tymi grupami nie była istotna statystycznie (RR 1,20; 95% CI: 0,64-2,24; p=0,57).

Wyniki te sugerują, że dołączenie tocilizumabu w dawce 8 mg/kg do terapii LMPCH ma zbliżony profil bezpieczeństwa do profilu dla dawki 4 mg/kg.

### **2.3.3.4 Singh 2010, Singh 2011**

Do opracowania Singh 2010 (Singh 2011) włączono 8 badań RCT: Choy 2002, Nishimoto 2004, CHARISMA, SAMURAI, OPTION, RADIATE, TOWARD oraz SATORI.

Przedstawione w publikacji wyniki dotyczą zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w leczeniu chorych z RZS. Spośród zamieszczonych w tym opracowaniu wyników, poniżej przedstawiono tylko te, które dotyczą punktów końcowych ocenianych w niniejszym przeglądzie.

*Tocilizumab 8 mg/kg + MTX/LMPCH vs placebo + MTX/LMPCH*

Tabela 16. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	ACR20	ACR50	ACR70	poprawa w skali DAS28	DAS28<2,6	DAS28≤3,2
	RR (95% CI)			MD (95% CI)	RR (95% CI)	
16 tydz.	1,81 (1,25; 2,64)	1,89 (1,13; 3,15)	2,33 (1,13; 4,81)	-1,97 (-2,32; -1,62)	4,17 (1,51; 11,50)	bd
24 tydz.	2,79 (1,98; 3,94)	4,42 (3,46; 5,64)	7,77 (4,92; 12,29)	-2,01 (-2,11; -1,91)	11,85 (7,38; 19,02)	8,62 (6,22; 11,94)
Łącznie	2,53 (1,88; 3,39)	3,79 (2,39; 6,00)	5,94 (2,83; 12,48)	-2,00 (-2,10; -1,91)	10,63 (6,90; 16,38)	8,62 (6,22; 11,94)

Tabela 17. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	HAQ-DI	Całkowita liczba ciężkich DN	Ciężkie DN związane z leczeniem	Chorzy z ≥1 ciężkim DN	Ciężkie infekcje i zakażenia pasożytnicze	Zgony
	MD (95% CI)	RR (95% CI)	Peto OR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
16 tydz.	bd	bd	7,71 (1,05; 56,45)	3,43 (0,75; 15,70)	6,86 (0,36; 129,48)	bd
24 tydz.	-0,29 (-0,34; -0,23)	0,99 (0,54; 1,80)	bd	1,39 (0,90; 2,13)	1,61 (0,89; 2,91)	-0,00 (-0,01; 0,00)
Łącznie	-0,29 (-0,34; -0,23)	0,99 (0,54; 1,80)	7,71 (1,05; 56,45)	1,50 (0,99; 2,25)	1,75 (0,99; 3,12)	-0,00 (-0,01; 0,00)

*Tocilizumab 8 mg/kg vs placebo*

Tabela 18. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28 'dobry'	DAS28 'dobry lub umiarkowany'	Ciężkie DN
	RR (95% CI)					Peto OR (95% CI)
12 tyg.	6,91 (3,21; 14,86)	21,2 (2,96; 151,74)	18,32 (1,09; 307,11)	20,25 (1,22; 337,13)	4,82 (2,74; 8,47)	0,96 (0,13; 7,03)
Łącznie	6,91 (3,21; 14,86)	21,2 (2,96; 151,74)	18,32 (1,09; 307,11)	20,25 (1,22; 337,13)	4,82 (2,74; 8,47)	0,96 (0,13; 7,03)

*Tocilizumab 8 mg/kg vs MTX/LMPCH*

Tabela 19. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	ACR20	ACR50	ACR70	ACR70 przez 6 kolejnych mies.	Zmiana DAS28	DAS28<2,6	3,2 < DAS28 < 5,1
	RR (95% CI)				MD (95% CI)	RR (95% CI)	
16 tydz.	1,55 (1,05; 2,31)	1,41 (0,81; 2,46)	0,94 (0,38; 2,32)	bd	-1,31 (-1,64; -0,97)	2,12 (0,70; 6,44)	bd
24 tydz.	3,21 (2,06; 5,00)	4,50 (2,14; 9,46)	4,72 (1,69; 13,16)	bd	-2,45 (-2,77; -2,13)	27,28 (3,82; 194,88)	2,48 (1,82; 3,37)

Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.  
Analiza skuteczności klinicznej

52 tydz.	2,32 (1,82; 2,95)	4,91 (3,18; 7,59)	7,08 (3,67; 13,66)	11,70 (3,69; 37,08)	-3,1 (-3,29; -2,91)	21,47 (8,10; 56,93)	bd
Łącznie	2,25 (1,58; 3,20)	3,14 (1,35; 7,28)	3,21 (0,91; 11,35)	11,70 (3,69; 37,08)	-2,29 (-3,33; -1,25)	10,06 (1,65; 61,43)	2,48 (1,82; 3,37)

Tabela 20. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	Ciężkie DN	Ciężkie DN związane z leczeniem
	RR (95% CI)	Peto OR (95% CI)
16 tydz.	1,41 (0,25; 8,10)	6,97 (0,14; 352,12)
24 tydz.	1,40 (0,33; 6,00)	bd
52 tydz.	1,36 (0,80; 2,33)	bd
Łącznie	1,37 (0,84; 2,22)	6,97 (0,14; 352,12)

*Tocilizumab 0.1 mg/kg vs placebo*

Tabela 21. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	HAQ
	MD (95% CI)
8 tydz.	-0,36 (-0,89; 0,17)
Łącznie	-0,36 (-0,89; 0,17)

*Tocilizumab 1 mg/kg vs placebo*

Tabela 22. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	HAQ
	MD (95% CI)
8 tydz.	-0,32 (-0,85; 0,21)
Łącznie	-0,32 (-0,85; 0,21)

*Tocilizumab 2 mg/kg + placebo vs placebo + MTX (tocilizumab versus MTX)*

Tabela 23. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28	Ciężkie DN występujące w trakcie leczenia	Ciężkie DN związane z leczeniem	Ciężkie infekcje występujące w trakcie leczenia
	RR (95% CI)			MD (95% CI)	RR (95% CI)		



Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.  
Analiza skuteczności klinicznej

16 tydz.	0,74 (0,44; 1,26)	0,20 (0,06; 0,65)	0,12 (0,01; 0,89)	0,64 (0,29; 0,99)	3,70 (0,83; 16,57)	10,19 (0,58; 179,53)	8,33 (0,46; 150,89)
Łącznie	tylko składowe	tylko składowe	tylko składowe	0,64 (0,29; 0,99)	3,70 (0,83; 16,57)	10,19 (0,58; 179,53)	8,33 (0,46; 150,89)

*Tocilizumab 2 mg/kg + MTX versus placebo + MTX*

Tabela 24. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28	Ciężkie DN występujące w trakcie leczenia	Ciężkie DN związane z leczeniem	Ciężkie infekcje występujące w trakcie leczenia
	RR (95% CI)			MD (95% CI)	RR (95% CI)		
16 tydz.	1,55 (1,05; 2,31)	1,14 (0,63; 2,06)	0,82 (0,32; 2,10)	-0,58 (-0,93; -0,23)	1,88 (0,36; 9,83)	4,72 (0,23; 95,86)	niemożliwe do oszacowania
Łącznie	tylko składowe	tylko składowe	tylko składowe	-0,58 (-0,93; -0,23)	1,88 (0,36; 9,83)	4,72 (0,23; 95,86)	niemożliwe do oszacowania

*Tocilizumab 4 mg/kg versus placebo*

Tabela 25. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28 'dobry'	DAS28 'dobry' lub 'umiarkowany'	Ciężkie DN
	RR (95% CI)					Peto OR (95% CI)
12 tydz.	5,07 (2,31; 11,15)	13,74 (1,87; 100,83)	22,58 (1,36; 373,74)	6,87 (0,36; 129,91)	3,83 (2,14; 6,85)	0,50 (0,05; 4,89)
Łącznie	tylko składowe	tylko składowe	tylko składowe	6,87 (0,36; 129,91)	3,83 (2,14; 6,85)	0,50 (0,05; 4,89)

*Tocilizumab 4 mg/kg + placebo versus placebo + MTX*

Tabela 26. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	ACR20	ACR50	ACR70	Ciężkie DN występujące w trakcie leczenia	Ciężkie DN związane z leczeniem	Ciężkie infekcje występujące w trakcie leczenia
	RR (95% CI)					
16 tydz.	1,50 (1,00; 2,23)	0,97 (0,52; 1,80)	0,34 (0,10; 1,21)	3,18 (0,69; 14,57)	4,55 (0,22; 92,41)	niemożliwe do oszacowania
Łącznie	tylko składowe	tylko składowe	tylko składowe	3,18 (0,69; 14,57)	4,55 (0,22; 92,41)	niemożliwe do oszacowania

*Tocilizumab 4 mg/kg + MTX versus placebo + MTX*

Tabela 27. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	ACR20	ACR50	ACR70	HAQ-DI	DAS28	DAS28 < 2,6	DAS28 < 3,2
	RR (95% CI)			MD (95% CI)		RR (95% CI)	
16 tydz.	1,55 (1,04; 2,31)	1,29 (0,72; 2,29)	0,75 (0,28; 2,00)	bd	-0,84 (-1,20; -0,48)	0,11 (0,01; 2,01)	bd
24 tydz.	2,09 (1,65; 2,66)	3,24 (2,18; 4,79)	5,39 (2,29; 12,71)	-0,21 (-0,30; -0,13)	-1,3 (-1,47; -1,13)	6,56 (1,60; 26,98)	5,68 (1,70; 19,03)
Łącznie	1,97 (1,60; 2,43)	2,59 (1,88; 3,58)	2,55 (0,60; 10,87)	-0,21 (-0,30; -0,13)	-1,10 (-1,55; -0,65)	2,51 (0,27; 23,54)	5,68 (1,70; 19,03)

Tabela 28. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	Chorzy z ≥1 ciężkim DN	Całkowita liczba ciężkich DN	Ciężkie infekcje i zakażenia pasożytnicze	Ciężkie DN	Zgony
	RR (95% CI)		RD (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
16 tydz.	0,5 (0,05; 5,34)	bd	Not estimable	bd	bd
24 tydz.	1,04 (0,49; 2,23)	0,76 (0,46; 1,26)	-0,00 (-0,02; 0,02)	0,70 (0,42; 1,15)	niemożliwe do oszacowania
Łącznie	0,97 (0,47; 1,99)	0,76 (0,46; 1,26)	-0,00 (-0,02; 0,01)	0,70 (0,42; 1,15)	niemożliwe do oszacowania

*Tocilizumab 5 mg/kg vs placebo*

Tabela 29. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	HAQ
	MD (95% CI)
8 tydz.	-0,92 (-1,45; -0,39)
Łącznie	-0,92 (-1,45; -0,39)

*Tocilizumab 10 mg/kg vs placebo*

Tabela 30. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	HAQ
	MD (95% CI)
8 tydz.	-0,56 (-1,13; 0,01)
Łącznie	-0,56 (-1,13; 0,01)

*Tocilizumab vs placebo (jednoczesny MTX/LMPCH - tak vs nie)*

Tabela 31. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	ACR20	ACR50	ACR70
	RR (95% CI)		
z MTX	2,25 (1,65; 3,06)	3,10 (1,59; 6,03)	4,19 (1,21; 14,53)
bez MTX	3,20 (1,97; 5,17)	5,86 (1,64; 20,96)	3,55 (1,46; 8,63)
Łącznie	2,52 (1,99; 3,18)	3,68 (2,25; 6,01)	4,05 (1,95; 8,39)

*Tocilizumab vs placebo (średni czas trwania RZS - <2, 2-10, >10 lat)*

Tabela 32. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	ACR20	ACR50	ACR70
	RR (95% CI)		
<2	niemożliwe do oszacowania	niemożliwe do oszacowania	niemożliwe do oszacowania
2-10	1,72 (1,04; 2,83)	3,02 (1,89; 4,82)	4,83 (2,05; 11,40)
>10	4,08 (2,52; 6,61)	6,07 (2,70; 13,64)	7,10 (1,72; 29,35)
Łącznie	1,93 (1,21; 3,08)	3,29 (2,10; 5,16)	5,03 (2,32; 10,91)

*Tocilizumab vs placebo (pacjenci, u których leczenie okazało się nieskuteczne z wykorzystaniem MTX/LMPCH vs leki biologiczne)*

Tabela 33. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	ACR20	ACR50	ACR70
	RR (95% CI)		
MTX/LMPCH	2,35 (1,87; 2,95)	3,56 (2,13; 5,95)	4,83 (2,05; 11,40)
Leki biologiczne	4,05 (2,50; 6,57)	6,07 (2,70; 13,64)	7,10 (1,72; 29,35)
Łącznie	2,51 (1,99; 3,18)	3,80 (2,37; 6,10)	5,03 (2,32; 10,91)

*Tocilizumab vs placebo (czas trwania leczenia tocilizumabem)*

Tabela 34. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011).

	ACR20	ACR50	ACR70
	RR (95% CI)		
< 6 mies.	2,84 (0,63; 12,80)	3,97 (0,16; 97,91)	3,43 (0,08; 146,19)
6-12 mies.	2,52 (2,09; 3,03)	4,30 (3,51; 5,27)	6,77 (4,76; 9,63)
> 12 mies.	niemożliwe do oszacowania	niemożliwe do oszacowania	niemożliwe do oszacowania

Łącznie	2,52 (1,99; 3,18)	3,80 (2,37; 6,10)	5,03 (2,32; 10,91)
---------	----------------------	----------------------	-----------------------

### 2.3.4 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu opracowań wtórnych możliwe było sporządzenie spisu badań pierwotnych dla tocilizumabu. Wykaz ten będzie służył do porównania z wynikami uzyskanymi w ramach przeglądu badań pierwotnych, wykonanym dla analizowanej interwencji. Porównanie to ma na celu upewnienie się, że żadne badanie nie zostanie pominięte.

Badania pierwotne (n = 8) dotyczące tocilizumabu:

- CHARISMA,
- LITHE,
- Nishimoto 2004 (+STREAM),
- OPTION,
- RADIATE,
- SAMURAI,
- SATORI,
- TOWARD.

## 3 Przegląd badań pierwotnych dla tocilizumabu

### 3.1 Metodyka poszukiwania badań pierwotnych dla tocilizumabu

#### 3.1.1 Strategia wyszukiwania badań

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dotyczących analizowanej interwencji (tocilizumabu) w następujących bazach danych:

- MEDLINE,
- EMBASE,
- *Cochrane Library*.



Strategię przeszukiwania ww. baz dla badań pierwotnych przedstawiono w rozdz. 12.2.1.

#### 3.1.2 Selekcja informacji

Selekcji badań w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego (rozdz. 3.1.3) dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████). Selekcję badań pierwotnych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielski, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 24.07.2012 dla bazy MEDLINE i EMBASE oraz 17.07.2012 dla bazy *Cochrane Library*.

#### 3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- Populacja: dorośli z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniach wcześniejszej terapii cLMPCH lub i-TNF,
- Interwencja: tocilizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem,
- Komparatory:
  - adalimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem,
  - etanercept w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem,
  - infliksymab w skojarzeniu z metotreksatem,
  - rytuksymab w skojarzeniu z metotreksatem,
  - cLMPCH,
  - placebo.
- Poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
  - skuteczność leczenia:
    - odpowiedź na leczenie oceniona wg kryteriów ACR,
    - aktywność choroby oceniona wg kryteriów DAS28,
    - ocena stanu zdrowia w skali HAQ,
  - bezpieczeństwo leczenia:
    - ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zgony),
    - ciężkie infekcje,
    - choroby nowotworowe,
    - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL).
- Metodyka badania:
  - randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania kliniczne (celem pracy był możliwie najpełniejszy opis stosowanej technologii, z tego względu w metodzie przeszukiwania baz danych uwzględniono również badania otwarte; reguła ta nie stosuje się do wyników przeszukiwań badań klinicznych dla komparatorów przeprowadzonych jedynie w celu wykonania porównań pośrednich),
  - horyzont czasowy obserwacji nie był kryterium włączenia do niniejszego opracowania (ocena punktu końcowego, jakim są zgony, wymaga, aby horyzont czasowy był odpowiednio długi).

### 3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy efektywności klinicznej wykluczono doniesienia jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 3.1.3 oraz:

- metodyka badań – artykuły przeglądowe i pogładowe;
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia.

### 3.1.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania badania oceniono przy użyciu skali Jadad. Pracę oceniono także pod kątem:



Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy ( [redacted] ). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 3.1.6 Strategia ekstrakcji danych



## 3.2 Wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych

W toku przeszukiwania baz danych 924 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 38 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono poniżej (Rycina 3).

Do części właściwej przeglądu systematycznego włączono 23 prace.

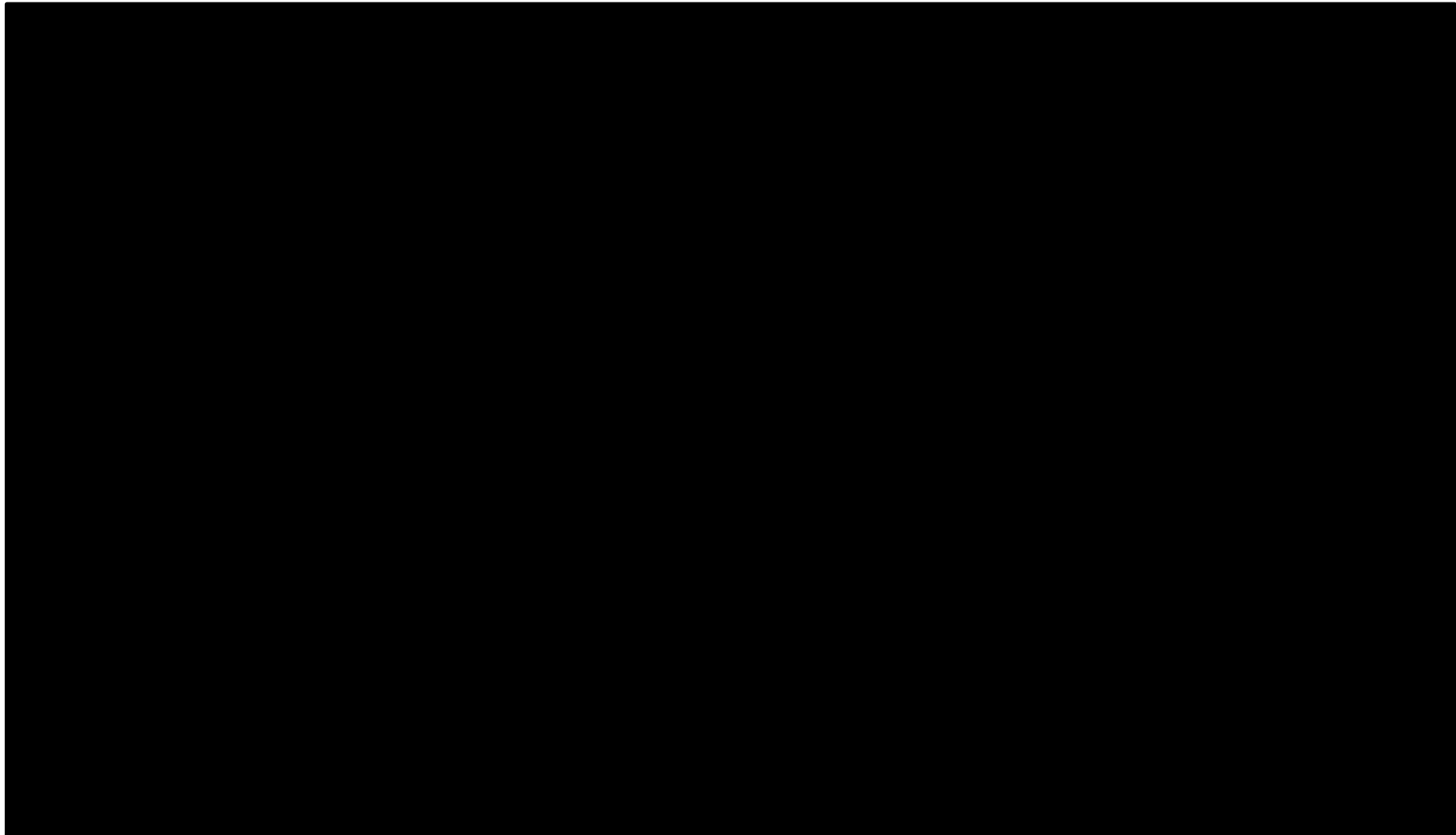
Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono odpowiednio w rozdz. 12.5.1 oraz 12.6.1.

Dodatkowo włączono raport z badania ADACTA otrzymany od producenta leku.



Rycina 3. Selekcja badań pierwotnych włączonych do opracowania.



W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych odnaleziono następujące badania pierwotne (badania z dostępnymi wynikami) dotyczące stosowania tocilizumabu w RZS.

Tabela 35. Badania odnalezione w rejestrach badań klinicznych.

Badanie	Źródło	Informacja o włączeniu
NCT00106535	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106535?term=tocilizumab+AND+rheumatoid+arthritis&amp;rslt=With&amp;type=Intr&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106535?term=tocilizumab+AND+rheumatoid+arthritis&amp;rslt=With&amp;type=Intr&amp;rank=1</a>	Badanie włączone w wyniku przeglądu systematycznego
NCT00891020	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00891020?term=tocilizumab+AND+rheumatoid+arthritis&amp;rslt=With&amp;type=Intr&amp;rank=2">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00891020?term=tocilizumab+AND+rheumatoid+arthritis&amp;rslt=With&amp;type=Intr&amp;rank=2</a>	Badanie odrzucone ze względu na porównywanie TOC w monoterapii z TOC (w dawce 4 mg/kg oraz 8 mg/kg) + LMPCH
NCT00531817	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00531817?term=tocilizumab+AND+rheumatoid+arthritis&amp;rslt=With&amp;type=Intr&amp;rank=3">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00531817?term=tocilizumab+AND+rheumatoid+arthritis&amp;rslt=With&amp;type=Intr&amp;rank=3</a>	Badanie włączone w wyniku przeglądu systematycznego

### 3.2.1 Charakterystyka badań pierwotnych

#### 3.2.1.1 I linia leczenia

##### 3.2.1.1.1 Tocilizumab vs Adalimumab

###### 3.2.1.1.1.1 ADACTA

[Redacted content]

[Redacted content]

ADACTA					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



█	█	█
█	█	█
█		
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█

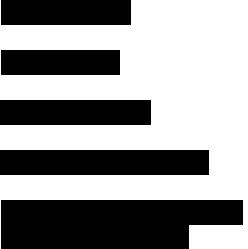
### 3.2.1.1.2 Tocilizumab vs placebo

#### 3.2.1.1.2.1 Nishimoto 2004

Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, przeprowadzone z zastosowaniem metody podwójnego zaślepienia próby. Celem badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności TOC w porównaniu z placebo. Badanie objęło populację dorosłych chorych z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie co najmniej jednym lekiem z grupy LMPCH bądź lekiem hamującym odpowiedź układu immunologicznego. Pacjentów spełniających kryteria włączenia randomizowano do 3 grup: TOC w dawce 8 mg/kg mc., TOC w dawce 4 mg/kg mc. albo placebo. Lek/placebo podawano 3 razy w odstępach 4-tygodniowych przez 3 miesiące. Odpowiednio przygotowaną dawkę leku/placebo podawano w postaci 1-godzinnej infuzji dożylniej. W trakcie badania pacjenci nie mogli otrzymywać żadnego leku z grupy LMPCH, immunosupresantów, kortykosteroidów podawanych pozajelitowo bądź dostawowo, nie mogli być również poddani wymianie osocza czy zabiegowi chirurgicznemu. Protokół zakładał 12-tygodniowy okres obserwacji w warunkach podwójnie zaślepionej próby. Dodatkowo, pacjenci którzy otrzymali co najmniej dwie dawki TOC/placebo w trakcie 12 tyg. mogli wziąć udział w przedłużonej fazie badania, podczas której tocilizumab podawano wszystkim włączonym, bez zaślepienia próby przez okres do 5 lat – badanie STREAM.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu obserwacji w grupie otrzymujących TOC w dawce 8 mg/kg mc. w porównaniu z grupą otrzymujących placebo a także w grupie otrzymujących TOC w dawce 4 mg/kg mc. w porównaniu z grupą otrzymujących placebo. Jako drugorzędowe punkty końcowe w badaniu oceniano odpowiedź DAS28, ACR50, ACR70, ogólną poprawę wg kryteriów ACR w czasie 12-tyg. obserwacji oraz różnice w odpowiedziach wg kryteriów ACR. W badaniu oceniano także bezpieczeństwo terapii z zastosowaniem TOC, miana przeciwciał ANA, anty-DNA i anty-TOC oraz stężenie TOC w surowicy.

Do badania włączono 164 pacjentów, w tym 55 w grupie, w której pacjenci otrzymywali TOC w dawce 8 mg/kg mc., 55 w grupie, w której pacjenci otrzymywali TOC w dawce 4 mg/kg mc. oraz 54 w grupie, w której pacjenci otrzymywali placebo. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Większość pacjentów (92,7% w grupie otrzymujących TOC w dawce 8 mg/kg mc., 94,6% w grupie otrzymujących TOC w dawce 4 mg/kg mc. oraz 51,8% w grupie otrzymujących placebo) ukończyło 12-tygodniową obserwację.

Nishimoto 2004					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	Japonia	<p><u>Populacja:</u> Dorośli chorzy z RZS, w aktywnej fazie choroby, z brakiem skuteczności leczenia <math>\geq</math> 1 lekiem z grupy LMPCH</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 12 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tocilizumab 8 mg/kg/4 tyg., N=55</li> <li>Tocilizumab 4 mg/kg/4 tyg., N=55</li> <li>Placebo N=54*</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50, ACR70</li> <li>Zmiana aktywności choroby w skali DAS28</li> <li>Bezpieczeństwo leczenia</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy powyżej 20 rż. z RZS rozpoznany wg kryteriów ACR</li> <li>Aktywne RZS od 6 miesięcy</li> <li>Wydolność czynnościowa I-III wg kryteriów Steinbrockera</li> <li>Brak skuteczności leczenia min. 1 lekiem z grupy LMPCH lub lekiem immunosupresyjnym</li> <li>Minimum 6 bolesnych stawów</li> <li>Minimum 6 obrzękniętych stawów oraz:</li> <li>OB <math>\geq</math>30 mm/h; CRP&gt;1,0 mg/dl; WBC&gt;3,5x10<sup>9</sup>/l; PLT&gt;100 tys./mm<sup>3</sup></li> <li>Negatywny wynik testu ciążyowego u pacjentek w okresie rozrodczym</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie LMPCHs, leków immunosupresyjnych, parenteralne lub dostawowe podawanie kortykosteroidów, plazmafereza lub leczenie chirurgiczne w czasie 4 tygodni przed włączeniem do badania; stosowanie prednizonu (maks. 10 mg/d) oraz NLPZ było dopuszczalne pod warunkiem niezwiększania dawki</li> <li>Ciężkie reakcje alergiczne w wywiadzie</li> <li>Istotne klinicznie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego, endokrynologicznego, choroby serca, krwi, nerek, wątroby, zaburzenia neurologiczne</li> <li>Aktywne infekcje wymagające leczenia</li> </ul>		
<p><b>Komentarz:</b> * Analiza populacji ITT: 53 pacjentów w grupie otrzymujących placebo, 54 – w grupie otrzymujących TOC w dawce 4 mg/kg mc., 55 – w grupie otrzymujących TOC w dawce 8 mg/kg mc.</p>					



Charakterystyka pacjentów – badanie Nishimoto 2004	Placebo N = 53	Tocilizumab 4 mg/kg N = 54	Tocilizumab 8 mg/kg N = 55
Wiek [mediana (zakres), lata]	53,0 (31 – 73)	53,5 (21 – 74)	56,0 (25 – 74)
Mężczyźni [n (%)]	14 (26,42)	14 (25,93)	9 (16,36)
Klasa czynnościowa*			
I	3	3	3
II	35	36	35
III	15	15	17
IV	0	0	0
Okres RZS*			
I	0	3	0
II	13	14	12
III	21	20	24
IV	19	17	19
Czas trwania choroby [mediana (zakres), lata]	8,4 (0,7-52,7)	7,3 (0,6-35,8)	8,3 (1,3-45,7)
Liczba nieskutecznych LMPCH [mediana (zakres)]	5 (1-10)	4 (2-8)	5 (1-11)
Liczba bolesnych stawów [średnia ± SD]	18,2 ± 8,4	19,1 ± 9,0	17,8 ± 9,8
Liczba obrzękniętych stawów [średnia ± SD]	14,1 ± 6,1	16,0 ± 9,1	13,6 ± 6,9
OB [średnia ± SD] (mm/h)	68,7 ± 31,2	71,2 ± 29,1	67,4 ± 30,9
CRP [średnia ± SD] (mg/dL)	5,5 ± 4,2	4,7 ± 2,9	4,5 ± 3,3

\* Klasa czynnościowa RZS określona zgodnie z kryteriami American College of Rheumatology. Okres RZS określony zgodnie z kryterium Steinbrockera.

Przyczyny wykluczenia z obserwacji	Nishimoto 2004		
	Tocilizumab 4 mg/kg	Tocilizumab 8 mg/kg	Placebo
Liczba pacjentów randomizowanych/uwzględnionych w analizie	54	55	53
Liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup [n (%)]	1 (1,85)	0	1 (1,89)
Przyczyny [n (%)]			
Brak skuteczności wymagającej stosowania LMPCH	-	-	12 (23,08)
Prośba pacjenta	-	-	3 (5,78)
Brak skuteczności oraz prośba pacjenta	-	-	6 (11,54)
Działania niepożądane	-	2 (3,64)	4 (7,69)
Zaostrzenie choroby	1 (1,87)	-	-
Powstanie przeciwciał anti-TOC	1 (1,87)	1 (1,82)	-
Niezdolność	-	1 (1,82)	-


### **3.2.1.1.3 Tocilizumab vs LMPCH**

#### **3.2.1.1.3.1 SATORI**

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną przeprowadzono z zastosowaniem metody podwójnego zaślepienia próby. Celem badania była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa tocilizumabu w porównaniu ze skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem metotreksatu. Badanie objęło populację pacjentów z aktywnym RZS od ponad 6 miesięcy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie metotreksatem w dawce 8mg/tydz. stosowanym przez co najmniej 8 tyg. Pacjentów spełniających kryteria włączenia, randomizowano do grupy otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. raz na 4 tyg. i placebo-metotreksat albo do grupy otrzymujących placebo-tocilizumab i metotreksat w dawce 8 mg/tydzień. Pacjenci w trakcie obserwacji mogli stosować doustne kortykosteroidy w ustalonej dawce odpowiadającej <10 mg prednizonu na dobę, kortykosteroidy podawane dostawowo (jednorazowo tylko jeden staw mógł być leczony), preparaty kwasu hialuronowego, NLPZ. Protokół badania zakładał 24-tyg. obserwację w warunkach podwójnego zaślepienia próby. Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 3 dawki tocilizumabu/placebo mogli wziąć udział w obserwacji przedłużonej, przeprowadzonej bez zaślepienia próby.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 i ACR70, zmiana aktywności choroby w skali DAS28, odpowiedź wg kryteriów EULAR. W badaniu oceniano również bezpieczeństwo terapii.

Do badania włączono 127 pacjentów, w tym 61 do grupy, w której pacjentom podawano tocilizumab oraz 66 do grupy, w której pacjentom podawano metotreksat. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Większość pacjentów (88,5% w grupie otrzymujących tocilizumab oraz 50,0% w grupie otrzymujących metotreksat) ukończyło 24-tygodniową obserwację w warunkach podwójnego zaślepienia. Liczbę pacjentów, którzy przegrali uczestnictwo w badaniu wraz z przyczynami przedstawiono poniżej.

SATORI					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Japonia	<p><u>Populacja:</u> Chorzy z aktywnym RZS (powyżej 6 miesięcy trwania choroby), bez poprawy po leczeniu MTX w dawce 8 mg/tydz. przez co najmniej 8 tygodni.</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 24 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tocilizumab 8 mg/kg mc./4 tyg. + placebo-MTX N=61</li> <li>Placebo-tocilizumab + MTX 8 mg/tydz. N=66</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70</li> <li>Zmiana aktywności choroby w skali DAS28</li> <li>Odpowiedź wg kryteriów EULAR</li> <li>Bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy z RZS w wieku 20-75 lat, powyżej 6 miesięcy trwania choroby, z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie MTX przez min. 8 tygodni w dawce 8 mg/tydz.</li> <li>≥6 obrzękniętych stawów</li> <li>≥8 bolesnych stawów</li> <li>CRP ≥10 mg/l lub OB≥30 mm/h</li> <li>glikokortykosteroidy doustne (w dawce równoważnej maks. 10 mg prednizonu) w stałej dawce przez ≥2 tyg. przed włączeniem do badania</li> <li>WBC&gt;3,5x10<sup>9</sup>/l, liczba limfocytów &gt;0,5x10<sup>9</sup>/l</li> <li>Liczba płytek krwi co najmniej na dolnej granicy normy laboratoryjnej</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Wcześniejsza terapia lekami i-TNF lub leflunomidem (w ciągu 12 tygodni przed badaniem)</li> <li>Stosowanie leków z grupy LMPCH innych niż MTX (w ciągu 2 tygodni przed badaniem)</li> <li>AST, ALT lub stężenie kreatyniny w surowicy &gt;1,5 x górnej granicy normy</li> <li>Działania niepożądane na skutek stosowania MTX w wywiadzie</li> <li>Włóknienie płuc lub aktywna choroba płuc</li> <li>Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C</li> <li>Płyn w opłucnej, wodobrzusze, zakażenie wirusem ospy wietrznej/półpaśca</li> <li>Nadużywanie alkoholu</li> <li>Ciężkie reakcje alergiczne w wywiadzie</li> <li>Istotne klinicznie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego, endokrynologicznego, choroby serca, krwi, nerek, wątroby, zaburzenia neurologiczne</li> <li>Aktywne infekcje wymagające leczenia w okresie ostatnich 4 tygodni</li> <li>IV klasa czynnościowa wg kryteriów Steinbrockera</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b> Brak					

Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.  
 Analiza skuteczności klinicznej

Charakterystyka pacjentów – badanie SATORI	Tocilizumab 8 mg/kg co 4 tygodnie + MTX placebo N = 61	Tocilizumab placebo + MTX 8 mg/tydzień N = 64
Demografia		
Wiek [lata]	52,6 ± 10,6	50,8 ± 12,2
Mężczyźni [n (%)]	6 (9,84)	16 (25,00)
Charakterystyka kliniczna		
Czas trwania RZS [lata]	8,5 ± 8,4	8,7 ± 7,1
Liczba nieskutecznych cLMPCH [średnia (zakres)]	3,3 (1–8)	3,6 (1–8)
Klasa czynnościowa*, I/II/III/IV	2:49:10:0	7:50:7:0
Okres RZS*, I/II/III/IV	1:20:22:18	3:18:17:26
Liczba bolesnych stawów; skala 0–49	13,8 ± 7,5	14,2 ± 8,6
Liczba obrzękniętych stawów; skala 0–46	12,4 ± 5,9	12,7 ± 7,5
OB (mm/h)	51,9 ± 27,7	51,9 ± 24,0
CRP (mg/l)	30 ± 20	32 ± 26
DAS28	6,1 ± 0,9	6,2 ± 0,9
VEGF (pg/ml)	711,3 ± 417,4	730,8 ± 445,6
Poza wskazanymi przypadkami, podano średnie wartości ± SD (odchylenie standardowe)		
* Klasa czynnościowa RZS określona zgodnie z kryteriami American College of Rheumatology. Okres RZS określony zgodnie z kryterium Steinbrockera.		

Przyczyny wykluczenia z obserwacji	SATORI	
	Tocilizumab 8 mg/kg co 4 tygodnie + MTX placebo	Tocilizumab placebo + MTX 8 mg/tydzień
Liczba pacjentów randomizowanych/uwzględnionych w analizie	61	66
Liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup [n (%)]	2 (3,28)	0
Przyczyny [n (%)]		
Niezadawalająca odpowiedź	1 (1,69)	20 (30,30)
Niestosowanie się do zaleceń lekarza	2 (3,39)	4 (6,06)
Działania niepożądane	2 (3,39)	3 (4,55)
Wniosek pacjenta	-	3 (4,55)
Naruszenie protokołu	2 (3,39)	1 (1,52)

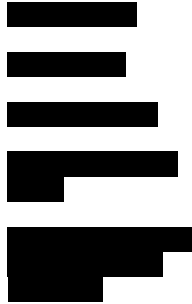
### 3.2.1.1.3.2 SAMURAI

Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, w którym zastosowano zaślepienie jedynie osób odpowiedzialnych za ocenę radiogramów rąk i stóp. Celem badania była ocena skuteczności (zahamowanie progresji choroby – strukturalnego zniszczenia stawów) podczas monoterapii tocilizumabem w porównaniu ze skutecznością terapii konwencjonalnej z zastosowaniem LMPCH. Badanie objęło populację pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, z niewłaściwą odpowiedzią na leczenie co najmniej jednym lekiem z grupy LMPCH bądź immunosupresantem. Pacjentów spełniających kryteria włączenia, randomizowano do grupy otrzymujących tocilizumab w monoterapii w dawce 8 mg/kg mc. raz na 4 tyg. albo do grupy otrzymujących LMPCHs. LMPCHs/immunosupresanty (za wyjątkiem i-TNF i leflunomidu) podawano w różnych dawkach, w zależności od aktywności choroby i oceny lekarza prowadzącego. Dodatkowo pacjenci mogli otrzymywać NLPZ oraz doustne kortykosteroidy w dawce odpowiadającej  $\leq 10$  mg prednizonu 1 raz na dobę i nie wzrastającej w trakcie obserwacji. Protokół badania zakładał 52-tygodniową obserwację.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena progresji choroby na podstawie radiogramów dłoni i stóp. W badaniu oceniano również odpowiedź wg kryteriów ACR: 20, 50, 70 oraz DAS28 a także bezpieczeństwo terapii tocilizumabem.

Do badania włączono 306 pacjentów, w tym 158 w grupie, w której pacjentom podawano tocilizumab oraz 148 w grupie, w której pacjentom podawano LMPCHs. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Większość pacjentów (84,8% w grupie otrzymujących tocilizumab oraz 88,5% w grupie otrzymujących LMPCHs) ukończyło 52-tygodniową obserwację.

Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.  
Analiza skuteczności klinicznej

SAMURAI					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone z zaślepieniem osób oceniających radiogramy rąk i stóp.	Japonia	<p><u>Populacja:</u> Dorośli chorzy z RZS, w aktywnej fazie choroby, nieskutecznie leczeni co najmniej jednym lekiem z grupy LMPCH albo lekiem immunosupresyjnym</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 52 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tocilizumab 8 mg/kg mc. /4 tyg., N=158</li> <li>Terapia konwencjonalna – leki z grupy LMPCH, N=148*</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena radiologiczna radiogramów rąk i stóp</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50, ACR70</li> <li>Zmiana aktywności choroby w skali DAS28</li> <li>Ocena stanu niesprawności w skali HAQ</li> <li>Bezpieczeństwo leczenia</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy powyżej 20 rż. z RZS rozpoznany wg kryteriów ACR; z czasem trwania choroby min. 6 miesięcy i poniżej 5 lat</li> <li>Brak skuteczności leczenia min. 1 lekiem z grupy LMPCH lub lekiem immunosupresyjnym</li> <li>≥6 obrzękniętych stawów (spośród 46 ocenianych)</li> <li>≥6 bolesnych stawów (spośród 49 ocenianych)</li> <li>OB ≥30 mm/h; CRP ≥20 mg/l</li> <li>Stale dawki glikokortykosteroidów doustnych (&lt;10 mg/d ekwiwalentu prednizonu) w okresie &gt;2 tyg. przed wizytą kwalifikacyjną</li> <li>WBC&gt;3,5x10<sup>9</sup>/l, liczba limfocytów &gt;0,5x10<sup>9</sup>/l; PLT&gt;100 tys./mm<sup>3</sup></li> <li>Negatywny wynik testu ciążowego u pacjentek w okresie rozrodczym</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciężkie reakcje alergiczne w wywiadzie</li> <li>Istotne choroby współistniejące</li> <li>Aktywna infekcja wymagająca leczenia do 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku</li> </ul>		
<p><b>Komentarz:</b> *Analiza populacji ITT: 302 pacjentów (157 w grupie otrzymujących tocilizumab oraz 145 w grupie otrzymujących LMPCHs).**Badanie zaślepienie pod kątem oceny radiologicznej zmian stawowych</p>					



Charakterystyka pacjentów – badanie SAMURAI	Tocilizumab 8 mg/kg N = 157	cLMPCH N = 148
<b>Demografia</b>		
Wiek [lata]	53,1 ± 12,5	52,9 ± 11,6
Mężczyźni [n (%)]	26 (16,56)	32 (21,62)
<b>Charakterystyka kliniczna</b>		
Czas trwania RZS [lata]	2,4 ± 1,3	2,2 ± 1,4
Liczba nieskutecznych LMPCH [średnia (zakres)]	2,8 (1 – 7)	2,7 (1 – 7)
Klasa czynnościowa*, I/II/III/IV	11:114:20:0	12:126:19:0
Okres RZS*, I/II/III/IV	18:57:51:19	14:77:46:20
Liczba bolesnych stawów; skala 0–49	14,4 ± 7,2	15,3 ± 7,3
Liczba obrzękniętych stawów; skala 0–46	11,9 ± 5,5	12,5 ± 6,4
OB (mm/h)	71,0 ± 25,2	70,8 ± 27,9
CRP (mg/l)	49 ± 29	47 ± 9
DAS28	6,4 ± 0,9	6,5 ± 0,8
<b>Ustalenia radiograficzne</b>		
Zmodyfikowane TSS; skala 0 – 448	30,6 ± 42,0	28,3 ± 43,9
Ocena nadżerek chrząstki stawowej; skala 0 – 280	13,9 ± 21,7	13,8 ± 24,6
Ocena zwężeń szpary stawowej; skala 0 – 168	16,7 ± 21,8	14,5 ± 20,8
Oszacowana roczna progresja TSS	12,3 ± 16,2	14,1 ± 26,9
<b>Klasyfikacja leczenia</b>		
MTX i co najmniej jeden LMPCH [n (%)]	53 (33,76)	43 (29,05)
monoterapia MTX [n (%)]	44 (28,03)	73 (49,32)
LMPCH / leki immunosupresyjne [n (%)]	32 (20,38)	30 (20,27)
Dawka MTX [mg/tydz.]	7,1 ± 1,9	6,9 ± 2,0
Dawka glikokortykosteroidów w przeliczeniu na prednizolon [mg/dzień]	5,4 ± 3,2	5,4 ± 3,1
Poza wskazanymi przypadkami, podano średnie wartości ± SD (odchylenie standardowe)		
* Klasa czynnościowa RZS określona zgodnie z kryteriami American College of Rheumatology. Okres RZS określony zgodnie z kryterium Steinbrockera.		

Przyczyny wykluczenia z obserwacji	SAMURAI	
	Tocilizumab 8mg/kg	cLMPCH
Liczba pacjentów randomizowanych/uwzględnionych w analizie	158	148
Liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup [n (%)]	1 (0,63)	3 (2,03)
Przyczyny [n (%)]		
Działania niepożądane	17 (10,83)	5 (3,45)
Zaostrzenie choroby	1 (0,64)	3 (2,07)
Odmowa leczenia	1 (0,64)	4 (2,76)
Naruszenie protokołu	1 (0,64)	2 (1,38)
Przeciwciała anty-TOC	3 (1,91)	-

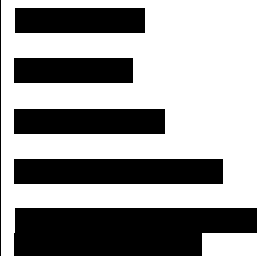
### **3.2.1.1.4 Leczenie skojarzone: tocilizumab vs tocilizumab + LMPCH vs placebo + LMPCH**

#### **3.2.1.1.4.1 CHARISMA**

Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, przeprowadzone z zastosowaniem metody podwójnego zaślepienia. Celem badania była ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności tocilizumabu (TOC) stosowanego w monoterapii albo w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w porównaniu z bezpieczeństwem i skutecznością MTX. Badanie objęło populację dorosłych chorych z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz niewłaściwą odpowiedzią na leczenie metotreksatem bądź innym lekiem z grupy LMPCH. Pacjentów spełniających kryteria włączenia randomizowano do 7 grup, w których podawano: TOC w monoterapii w dawce 2 mg/kg mc. (grupa 1.), TOC w monoterapii w dawce 4 mg/kg mc. (grupa 2.), TOC w monoterapii w dawce 8 mg/kg mc. (grupa 3.), TOC w skojarzeniu z MTX dawce 2 mg/kg mc. (grupa 4.), TOC w skojarzeniu z MTX dawce 4 mg/kg mc. (grupa 5.), TOC w skojarzeniu z MTX dawce 8 mg/kg mc. (grupa 6.) albo MTX w monoterapii w ustalonej dawce (grupa 7.). Każdy pacjent otrzymał tocilizumab/placebo-tocilizumab w 4 infuzjach dożylnych w odstępach 4-tygodniowych oraz MTX w dawce 10-25 mg/placebo-MTX jeden raz w każdym tygodniu obserwacji. Protokół zakładał 16-tygodniową obserwację w warunkach podwójnie ślepej próby w ocenie skuteczności oraz 20-tygodniową – w ocenie bezpieczeństwa.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 16 tyg. obserwacji. Jako drugorzędowe punkty końcowe w badaniu oceniano odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50, ACR70, bezwzględną oraz względną zmianę w porównaniu z oceną wyjściową odnośnie wskaźników aktywności choroby tj.: liczba obrzękniętych stawów, liczba bolących stawów, ogólna ocena aktywności choroby wykonana przez lekarza, ogólna ocena aktywności choroby wykonana przez pacjenta, ocena bólu, poziom CRP, OB, ocena stanu niesprawności z zastosowaniem HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire), trwanie porannej sztywności, DAS28 z oceną remisji zdefiniowanej jako DAS28 < 2,6. W badaniu oceniano również bezpieczeństwo tocilizumabu w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z MTX.

Do badania włączono 359 pacjentów, w tym 53 w grupie 1., 54 w grupie 2., 52 w grupie 3., 52 w grupie 4., 49 w grupie 5., 50 w grupie 6. oraz 49 w grupie 7. Autorzy opracowania nie zamieścili informacji o tym, czy grupy pacjentów były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Większość pacjentów (77,4% w grupie 1., 79,6% w grupie 2., 84,6% w grupie 3., 88,5% w grupie 4., 85,7% w grupie 5., 86,0% w grupie 6. oraz 81,6% w grupie 7.) ukończyło 20-tygodniową obserwację.

CHARISMA					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	Europa	<p><u>Populacja:</u> Dorośli chorzy z aktywnym RZS i brakiem odpowiedzi na leczenie MTX</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 20 tyg.*</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TOC 2 mg/kg/4 tyg., N=53</li> <li>• TOC 4 mg/kg/4 tyg., N=54</li> <li>• TOC 8 mg/kg/4 tyg., N=52</li> <li>• TOC 2 mg/kg/4 tyg. + MTX, N=52</li> <li>• TOC 4 mg/kg/4 tyg. + MTX, N=49</li> <li>• TOC 8 mg/kg /4 tyg.+ MTX, N=50</li> <li>• MTX, N=49</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50, ACR70</li> <li>• Zmiana aktywności choroby w skali DAS28</li> <li>• Ocena stanu niesprawności w skali HAQ</li> <li>• Zmiana liczby bolesnych stawów</li> <li>• Zmiana liczby obrzękniętych stawów</li> <li>• Zmiana stężenia OB i CRP</li> <li>• Bezpieczeństwo leczenia</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci z RZS, z czasem trwania choroby min. 6 miesięcy, w aktywnej fazie choroby</li> <li>• Nieskuteczność leczenia MTX w dawce 10-25 mg/tydz. przez min. 6 miesięcy ≥6 obrzękniętych oraz ≥6 bolesnych stawów (spośród uwzględnianych 28)</li> <li>• OB ≥28 mm/h</li> <li>• CRP&gt;1,0 mg/dl</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukopenia (WBC&lt;4,0x10<sup>9</sup>/l; bezwzględna wartość neutrofilii &lt;2,0x10<sup>9</sup>/l);</li> <li>• Trombocytopenia (PLT&lt;150 tys./mm<sup>3</sup>)</li> <li>• Uszkodzenie wątroby (AST i ALT&gt;1,5 x górnej granicy normy)</li> <li>• Niewydolność nerek (kreatynina&gt;1,5 x górna granica normy)</li> <li>• Stosowanie LMPCH (z wyj. MTX) w czasie ostatnich 4 tygodni,</li> <li>• Stosowanie leków i-TNF w ciągu ostatnich 12 tygodni</li> <li>• Stosowanie leflunomidu w czasie ostatnich 6 miesięcy</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b> *Ocena skuteczności wykonana została w 16-tyg. obserwacji, ocena bezpieczeństwa została wykonana w 20-tygodniowej obserwacji.					

Charakterystyka pacjentów – badanie CHARRISMA	TOC 2 mg/kg N = 53	TOC 4 mg/kg N = 54	TOC 8 mg/kg N = 52	TOC + MTX 2 mg/kg N = 52	TOC + MTX 4 mg/kg N = 49	TOC + MTX 8 mg/kg N = 50	MTX N = 49	Wszystkie grupy N = 359
Wiek [ lata]	52,2	49,3	50,1	49,2	50,2	50,1	50,9	50,3
Mężczyźni [n (%)]	9 (16,98)	13 (24,07)	14 (25,93)	7 (12,96)	12 (24,49)	11 (22,00)	11 (22,45)	77 (21,45)
Czas trwania RZS [miesiące]	9,19	9,79	9,21	9,33	7,82	10,62	11,24	–
Liczba bolesnych stawów (28 stawów)	15	15	15	15	13	15	16	15
Liczba obrzękniętych stawów (28 stawów)	11	11	12	11	11	11	12	11
OB (mm/h)	39†	41	39‡	45§	40	39¶	43	41
CRP (mg/l)	26†	19	22‡	28§	31	24¶	32	27
DAS28	6,48†	6,55	6,43‡	6,58§	6,34	6,47¶	6,75	–
Dodatni czynnik reumatoidalny [n (%)]	44	39	43	46	38	40	47	–
Dawka MTX*								
niska	20	20	19	19	17	18	17	–
średnia	25	25	24	25	24	24	24	–
wysoka	8	9	9	8	8	8	8	–
Ocena bólu przez pacjenta	58,9†	62,2	58,5‡	59,7§	60,2 5	7,0¶	63,8	–
Czas trwania terapii MTX [średnia ± SD (miesiące)]	33,0 ± 25,5	34,1 ± 26,5	40,0 ± 30,5	38,8 ± 27,1	29,0 ± 17,7	40,4 ± 32,7	33,3 ± 27,8	35,5 ± 27,3
Ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta	62,0†	63,6	60,7‡	62,3§	60,9	62,1¶	68,8	–
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza	61,3†	62,1	59,5‡	59,2§	59,5	61,3¶	66,0	–
Czas trwania porannych sztywności [minuty]	90,0†	110,0	120,0†	110,0§	90,0	120,0¶	90,0	–
Poza wskazanymi przypadkami, podano średnie wartości; * niska – 10 mg lub 12,5 mg tygodniowego; średnia 15 mg lub 17,5 mg tygodniowo; wysoka 20 mg, 22,5 mg lub 25 mg tygodniowo. † n = 52 pacjentów. ‡ n = 51 pacjentów. § n = 50 pacjentów. ¶ n = 49 pacjentów.								

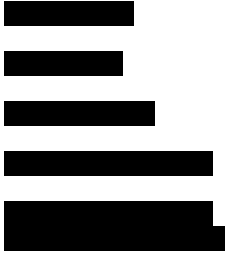
Przyczyny wykluczenia z obserwacji	CHARISMA						
	TOC 2 mg/kg	TOC 4 mg/kg	TOC 8 mg/kg	TOC + MTX 2 mg/kg	TOC + MTX 4 mg/kg	TOC + MTX 8 mg/kg	MTX
Liczba pacjentów randomizowanych/uwzględnionych w analizie	53	54	52	52	49	50	49
Liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup [n (%)]	0	0	0	0	0	0	0
Przyczyny [n (%)]							
Działania niepożądane lub toksyczność potencjalnie związana z lekiem	4 (7,55)	6 (11,11)	5 (9,62)	3 (5,77)	6 (12,24)	6 (12,00)	4 (8,16)
Brak skuteczności	6 (11,32)	5 (9,26)	2 (3,85)	1 (1,92)	1 (2,04)	1 (2,00)	6 (12,24)
Wycofanie zgody, używanie zabronionych leków lub wystąpienie choroby współistniejącej	5 (9,43)	1 (1,85)	2 (3,85)	2 (3,85)	2 (4,08)	2 (4,00)	2 (4,08)

#### 3.2.1.1.4.2 ROSE

Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, przeprowadzone z zastosowaniem metody podwójnego zaślepienia. Celem badania była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii tocilizumabem w populacji dorosłych pacjentów z ciężkim aktywnym RZS i niewłaściwą odpowiedzią na leczenie lekiem z grupy LMPCH. Pacjentów spełniających kryteria włączenia randomizowano do grupy otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. raz na 4 tyg. w skojarzeniu z LMPCH albo do grupy otrzymujących placebo-tocilizumab i LMPCH. Każdy pacjent otrzymywał tocilizumab/placebo-tocilizumab w infuzjach dożylnych w odstępach 4-tygodniowych oraz lek z grupy LMPCH w stałej dawce ustalonej co najmniej 7 tyg. przed rozpoczęciem badania (dawka nie mogła wzrosnąć; mogła być zredukowana). Pacjenci, u których po 16 tyg. nie stwierdzono co najmniej 20% poprawy w odniesieniu do liczby obrzękniętych i bolesnych stawów mogli otrzymać terapię wspomagającą (ang. *rescue therapy*): dwie infuzje tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc. co 4-tygodnie w miejsce jednej infuzji tocilizumabu/placebo. Protokół zakładał 24-tygodniową obserwację w warunkach podwójnie ślepej próby.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z odpowiedzią wg kryteriów ACR50 w 24 tyg. obserwacji. Pozostałe punkty końcowe objęły: odpowiedź ACR20, ACR50, ACR70, odpowiedź wg kryteriów EULAR, zmianę aktywności choroby w skali DAS28, OB., poziom CRP, ocenę czynnościową leczenia chorób przewlekłych wg FACIT-Fatigue Assessment, ocenę pacjenta w skali 0-10 wg RAPID3 wchodzącego w skład wielowymiarowego kwestionariusza mierzącego stan zdrowia – MDHAQ w 4., 8., 12., 16. i 24. tyg. W badaniu oceniano również bezpieczeństwo terapii.

Do badania włączono 619 pacjentów, w tym 412 w grupie otrzymujących tocilizumab w skojarzeniu z LMPCH oraz 207 w grupie otrzymujących placebo i LMPCH. Obie grupy pacjentów były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Większość pacjentów (85,7% w otrzymujących tocilizumab w skojarzeniu z LMPCH oraz 83,4% w grupie otrzymujących placebo z LMPCH) ukończyło 24-tygodniową obserwację.

ROSE					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem metody podwójnego zaślepienia próby.	USA, Portoryko	<p><u>Populacja:</u> Dorośli chorzy z aktywnym RZS, u których terapia LMPCHs była nieskuteczna</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 24 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tocilizumab 8 mg/kg/4 tyg. + LMPCH N=412*</li> <li>Placebo-tocilizumab + LMPCH N=207*</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 w 24. tyg. obserwacji</li> </ul> <p><u>Pozostałe (w 4. 8. 12. 16. i 24. tyg. obserwacji):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50, ACR70</li> <li>Zmiana aktywności choroby w skali DAS28</li> <li>Odpowiedź wg kryteriów EULAR</li> <li>Ocena RAPID3 z kwestionariusza MDHAQ</li> <li>Ocena czynnościowa leczenia chorób przewlekłych (FACIT-Fatigue Assessment)</li> <li>Poziom CRP</li> <li>OB</li> <li>Bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli chorzy z aktywnym RZS od co najmniej 6 miesięcy i z niewłaściwą odpowiedzią na leczenie lekiem z grupy LMPCH</li> <li>≥6 obrzękniętych stawów</li> <li>≥6 bolesnych stawów</li> <li>CRP ≥95,24 nmol/L lub OB≥28 mm/h</li> <li>Stosowanie LMPCH (MTX, chlorochina, hydroksychlorochina, złoto podawane pozajelitowo, sulfasalazyna, azatiopryna, leflunomid) w stałych dawkach w czasie ≥7 tyg. przed włączeniem do badania</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Reumatyczna choroba o podłożu autoimmunologicznym albo choroba zapalna stawów inna niż RZS</li> <li>Duży zabieg chirurgiczny w czasie 8 tyg. przed włączeniem do badania albo planowany w okresie do 6 miesięcy od randomizacji</li> <li>Niepowodzenie leczenia biologicznego, w tym lekami z grupy i-TNF w wywiadzie</li> <li>Terapia tocilizumabem w wywiadzie</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b> * Analiza populacji ITT objęła 409 pacjentów w grupie otrzymujących tocilizumab i 205 pacjentów w grupie otrzymujących placebo.					



Charakterystyka pacjentów – badanie ROSE	Tocilizumab + LMPCH N = 409	Placebo + LMPCH N = 205
Kobiety [n (%)]	325 (79,46)	172 (83,90)
Wiek [lata]	55,2 (12,06)	55,8 (12,42)
Rasa [n (%)]		
biała	328 (80,20)	170 (82,93)
czarna	53 (12,96)	17 (8,29)
hiszpańska	12 (2,93)	9 (4,39)
azjatycka	7 (1,71)	4 (1,95)
Indianie amerykańscy	4 (0,98)	3 (1,46)
inna	5 (1,22)	2 (0,98)
Etniczna [n (%)]		
hiszpańska	69 (16,87)	42 (20,49)
nie-hiszpańska	340 (83,13)	163 (79,51)
Wybrane współistniejące, główne diagnozy [n (%)]		
Nadciśnienie tętnicze	153 (37,41)	84 (40,98)
Choroba wieńcowa	14 (3,42)	10 (4,88)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	10 (2,44)	11 (5,37)
Cukrzyca	50 (12,22)	24 (11,71)
Czas trwania RZS [lata]	8,62 (8,93)	8,52 (9,05)
DAS28	6,53 (1,03)	6,55 (1,01)
Liczba wcześniej przyjmowanych LMPCH/leków i-TNF	1,35 (1,41)	1,31 (1,23)
Wcześniejsze stosowanie leków i-TNF [n(%)]	155 (37,90)	78 (38,05)
Liczba wcześniej stosowanych leków i-TNF [n (%)]		
1	110 (26,89)	55 (26,83)
2	35 (8,56)	21 (10,24)
3	10 (2,44)	2 (0,98)
Przyczyny braku kontynuacji leczenia i-TNF [n (%)]	n = 155	n = 78
Dyskomfort	19 (12,26)	9 (11,54)
Brak skuteczności	19 (12,26)	9 (11,54)
Bezpieczeństwo	7 (4,52)	3 (3,85)
Inne	127 (81,94)	65 (83,33)
Nieznane	2 (1,29)	2 (2,56)
Wcześniejsze stosowanie LMPCH [n(%)]	278 (67,97)	144 (70,24)

Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.  
Analiza skuteczności klinicznej

Liczba wcześniej stosowanych LMPCH[n (%)]		
1	130 (31,78)	69 (33,66)
2	75 (18,34)	44 (21,46)
3	42 (10,27)	18 (8,78)
4	18 (4,40)	8 (3,90)
5	7 (1,71)	5 (2,44)
>5	6 (1,47)	0
Przyczyny braku kontynuacji leczenia LMPCH (antymetabolit)* [n (%)]		
Dyskomfort	n = 134	n = 62
Brak skuteczności	16 (11,94)	5 (8,06)
Bezpieczeństwo	40 (29,85)	14 (22,58)
Inne	6 (4,48)	5 (8,06)
Nieznane	38 (28,36)	11 (17,74)
Liczba stosowanych wcześniej LMPCH[n (%)]		
1	45 (33,58)	30 (48,39)
2	354 (86,55)	175 (85,37)
3 lub więcej	48 (11,74)	27 (13,17)
Brak	6 (1,47)	2 (0,98)
Dawka MTX (mg/tydz.)	1 (0,24)	1 (0,49)
Średnia (SD)		
Stosowanie doustnych steroidów [n (%)]	n = 353	n = 178
Liczba obrzękniętych stawów	17,0 (4,68)	17,2 (10,71)
Liczba bolesnych stawów	176 (43,03)	80 (39,02)
OB (mm/h) †	19,7 (12,4)	19,9 (12,1)
CRP (nmol/L) ‡	29,7 (16,5)	30,4 (16,9)
MDHAQ-PF †	46,0 (23,64)	47,3 (22,42)
Ogólna ocena bólu przez pacjenta (VAS 0-100 mm) †	174,3 (218,4)	171,4 (212,0)
Ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta (VAS 0-100 mm) †	4,07 (1,73)	4,00 (2,09)
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (VAS 0-100 mm) †	56,5 (22,6)	55,9 (22,8)
	62,3 (22,5)	61,7 (21,9)
	62,2 (18,25)	62,8 (18,33)
Poza wskazanymi przypadkami, podano średnie wartości (SD)		
* brak skuteczności był również najczęstszą przyczyną braku kontynuacji leczenia lekami antymalarycznymi i złotem;		
† wielkość próby różniła się od populacji ITT dla następujących parametrów: ESR (tocilizumab, n=408); MDHAQ-PF (tocilizumab, n=405; placebo, n=204); ogólna ocena bólu przez pacjenta (tocilizumab, n=405; placebo, n=203); ogólna ocena choroby przez pacjenta (tocilizumab n=405; placebo, n=203) i przez lekarza (tocilizumab, n=408; placebo, n=203)		
‡ współczynnik konwersji dla konwencjonalnych jednostek (mg/dL) wynosi 1/9,524.		

Przyczyny wykluczenia z obserwacji	ROSE	
	Tocilizumab + LMPCH	Placebo + LMPCH
Liczba pacjentów randomizowanych/uwzględnionych w analizie	412	207
Liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup [n (%)]	3 (0,73)	2 (0,97)
Liczba pacjentów, którzy otrzymali terapię ratunkową [n (%)]	66 (16,14)	58 (28,29)
Przyczyny [n (%)]		
Działania niepożądane	1 (0,24)	-
Niewystarczająca odpowiedź	2 (0,49)	1 (0,49)
Odmowa leczenia	1 (0,24)	1 (0,49)
Inne	1 (0,24)	-
Liczba pacjentów, którzy nie otrzymali terapię ratunkową [n (%)]	343 (83,86)	147 (71,71)
Przyczyny [n (%)]		
Działania niepożądane	19 (4,65)	8 (3,90)
Zgon	3 (0,73)	-
Niewystarczająca odpowiedź	6 (1,47)	4 (1,95)
Naruszenie kryteriów włączenia	2 (0,49)	2 (0,98)
Naruszenie innych punktów protokołu	4 (0,98)	2 (0,98)
Odmowa leczenia	9 (2,20)	12 (5,85)
Niezgłoszenie się pacjenta	6 (1,47)	2 (0,98)
Inne	2 (0,49)	-


### 3.2.1.1.4.3 TOWARD

Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, przeprowadzone z zastosowaniem podwójnego zaślepienia próby. Badanie przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu w skojarzeniu z LMPCHs w porównaniu z LMPCHs w populacji dorosłych pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów pomimo dotychczasowej terapii LMPCHs. Pacjentów spełniających kryteria włączenia, randomizowano do grupy otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. raz na 4 tyg. w postaci infuzji dożylniej w skojarzeniu z LMPCHs albo do grupy otrzymujących LMPCHs. W trakcie obserwacji pacjenci mogli otrzymywać NLPZ oraz doustne glukokortykosteroidy w dawce odpowiadającej  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę. Dodatkowo wszyscy pacjenci otrzymywali foliany w stałych dawkach, nie niższych niż 5 mg/tydzień. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła co najmniej 20% poprawa zarówno SJC jak i TJC do 16. tygodnia obserwacji istniała możliwość rozpoczęcia leczenia wspomagającego (ang. *rescue therapy*) polegająca na wznowieniu wyjściowej terapii LMPCHs bądź rozpoczęciu dodatkowego leczenia z zastosowaniem LMPCHs lub glukokortykosteroidów podawanych dostawowo albo doustnie. Pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające traktowano jako pacjentów bez odpowiedzi na leczenie. Protokół badania zakładał 24-tygodniową obserwację w warunkach podwójnie ślepej próby. Dodatkowo wszyscy pacjenci, którzy ukończyli 24-tyg. obserwację mogli wziąć udział w przedłużonej fazie badania, podczas której otrzymywali tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. raz na 4 tyg. bez zaślepienia próby przez okres do 5 lat.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów którzy uzyskali odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR dla 20% poprawy w 24. tygodniu obserwacji. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: ACR50 i ACR70, czas do odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70, ocena wg DAS28, ocena stanu niesprawności z zastosowaniem HAQ, ocena jakości życia z SF-36, ocena męczliwości z zastosowaniem FACIT-F w 24. tygodniu obserwacji. W badaniu oceniano również bezpieczeństwo terapii.

Do badania włączono 1220 pacjentów, w tym 805 w grupie, w której pacjentom podawano tocilizumab i 415 w grupie, w której pacjentom podawano placebo. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Większość pacjentów (93,3% w grupie otrzymujących tocilizumab oraz 89,2% w grupie otrzymujących placebo) ukończyło 24-tygodniową terapię.

Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.  
Analiza skuteczności klinicznej

TOWARD					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	USA, Ameryka Pd., Ameryka Śr., Australia, Kanada, Rep. Czeska, Finlandia, Francja, Niemcy, Rosja, Afryka Pd., Hiszpania, Szwecja, Tajlandia, CHRL	<p><u>Populacja:</u> Dorośli chorzy z umiarkowaną bądź ciężką postacią RZS mimo leczenia lekami z grupy LMPCH</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 24 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tocilizumab 8 mg/kg/4 tyg. + LMPCH, N=805</li> <li>Placebo-tocilizumab + LMPCH, N=415*</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50, ACR70</li> <li>Zmiana aktywności choroby w skali DAS28</li> <li>Ocena stanu niesprawności w skali HAQ</li> <li>Odpowiedź wg kryteriów EULAR</li> <li>Zmiana stężenia hemoglobiny</li> <li>Ocena jakości życia kwestionariuszem SF-36</li> <li>Ocena czynnościowa leczenia chorób przewlekłych FACIT-Fatigue Assessment</li> <li>Bezpieczeństwo leczenia</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci ≥18 r.ż. z RZS, z umiarkowanym/ciężkim zaawansowaniem choroby od ≥6 miesięcy</li> <li>≥6 obrzękniętych stawów</li> <li>≥8 bolesnych stawów</li> <li>OB ≥28 mm/h</li> <li>CRP ≥ 1 mg/dl</li> <li>Stale dawki LMPCHs w tym: MTX, chlorochiny, hydroksychlorochiny, soli złota w postaci parenteralnej, sulfasalazyny, azatiopryny i leflunomidu) przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem do badania</li> <li>Możliwość przyjmowania glikokortykosteroidów doustnych (w dawce równoważnej maks. 10 mg prednizonu) i NLPZ/inhibitorów COX2 w stałej dawce przez ≥6 tyg. przed włączeniem do badania</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Nieskuteczna terapia lekami i-TNF lub jakąkolwiek terapia immunosupresyjna</li> </ul>		
<p><b>Komentarz:</b> * Analiza populacji ITT: 216 pacjentów (skuteczność – 803 w grupie otrzymujących tocilizumab oraz 413 w grupie otrzymujących placebo; bezpieczeństwo – 802 w grupie otrzymujących tocilizumab oraz 414 w grupie otrzymujących placebo).</p>					

Charakterystyka pacjentów - badanie TOWARD	Tocilizumab 8 mg/kg + LMPCH N = 803	Placebo + LMPCH N = 413
Wiek [średnia (zakres), lata]	53 ± 13	54 ± 13
Waga [średnia (zakres), kg]	74 ± 18	73 ± 18
Kobiety	81	84
Rasa		
biała	72	72
azjatycka	9	10
Indianie amerykańscy	10	8
czarna	4	7
inna	3	3
Czas trwania choroby		
Średnia ± SD	9,8 ± 8,8	9,8 ± 9,1
Mediana (minimum - maksimum), lata	7,0 (0,4 - 46,1)	6,8 (0,5 - 44,4)
Czas trwania choroby < 2 lat	19	20
DAS28 [średnia ± SD]	6,7 ± 1,0	6,6 ± 1,0
Liczba wcześniejszych LMPCH/leków i-TNF [średnia ± SD]	1,6 ± 1,6	1,6 ± 1,6
Liczba stosowanych wcześniej LMPCHs		
1	77	75
2 lub więcej	22	24
brak	1	1
Wyjściowo stosowane leczenie †		
metotreksat	75,8	73,9
chlorochina / hydroksychlorochina	20,6	19,8
sulfasalazyna	13,1	14,3
pozajelitowe złoto	12,1	15,5
azatiopryna	0,2	0,7
doustne steroidy	2,2	2,2
kwas foliowy	51,2	54,6
NLPZ	71,8	70,0
inne	71,4	77,1
Początkowa dawka MTX‡ [średnia (mg/tydz)]	36,9	34,5
Liczba bolesnych stawów (66 ocenianych) [średnia ± SD]	14,7	15,0
Liczba obrzękniętych stawów (68 ocenianych) [średnia ± SD]	19,7 ± 11,6	18,7 ± 10,8

Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

Analiza skuteczności klinicznej

CRP [średnia ± SD (mg/dl)]	2,6 ± 3,2	2,6 ± 4,7
OB [średnia ± SD (mm/h)]	48,2 ± 27,5	49,2 ± 28,3
Wartość HAQ DI (skala 0 – 3), [średnia ± SD]	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,6
Ocena bólu przez pacjenta w skali VAS (skala 0 – 100), [średnia ± SD]	58 ± 23	59 ± 23
Ocena aktywności choroby przez pacjenta w skali VAS (skala 0 – 100-mm), [średnia ± SD]	66 ± 23	66 ± 24
Ocena aktywności choroby przez lekarza w skali VAS (skala 0 – 100-mm), [średnia ± SD]	64 ± 16	63 ± 17
Poza wskazanymi przypadkami, podano wartości procentowe; † Populacja, w której przeprowadzono analizę bezpieczeństwa; dla grupy TOC + LMPCH n = 802, dla grupy placebo + LMPCH n = 414. Pacjenci mogą być zaliczeni do więcej niż jedna kategorii. ‡ Pacjenci uwzględnieni w statystyce podsumowującej; dla TOC + LMPCH n = 609, dla grupy placebo + LMPCH n = 304.		

Przyczyny wykluczenia z obserwacji	TOWARD	
	Tocilizumab 8 mg/kg + LMPCH	Placebo + LMPCH
Liczba pacjentów randomizowanych/uwzględnionych w analizie	805*	415**
Liczba wycofań z początkowego leczenia [n (%)]	53 (6,58)	43 (10,36)
Terapia ratunkowa*** [n (%)];	19 (2,36)	45 (10,84)
Liczba wycofań z terapii ratunkowej [n (%)]	0	0
* w tym 2 pacjentów randomizowanych do tej grupy, którzy nie otrzymali leczenia oraz 3 pacjentów randomizowanych do tej grupy, którzy otrzymali placebo + cLMPCH; ** w tym 2 pacjentów randomizowanych do tej grupy, którzy nie otrzymali leczenia oraz 2 pacjentów randomizowanych do tej grupy, którzy otrzymali tocilizumab w dawce 8 mg/kg + cLMPCH; *** Pacjentom, którzy po 16. tygodniach leczenia nie uzyskali 20% poprawy od linii bazowej (zarówno w liczbie obrzękniętych jak i bolesnych stawów) oferowano terapię ratunkową. Założono, że u pacjentów stosujących terapię ratunkową nie uzyskano odpowiedzi w pierwotnej analizie skuteczności, po 24. tygodniach.		

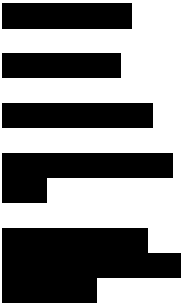
#### 3.2.1.1.4.4 OPTION

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, przeprowadzone z zastosowaniem metody podwójnego zaślepienia próby. Celem badania była ocena skuteczności terapeutycznej tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do metotreksatu w monoterapii. Badanie objęło populację chorych z umiarkowaną albo ciężką postacią RZS od co najmniej 6 miesięcy, pomimo stosowania metotreksatu. Pacjentów spełniających kryteria włączenia, randomizowano do jednej z trzech grup: grupy otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. co 4 tyg. w skojarzeniu z MTX, grupy otrzymujących tocilizumab w dawce 4 mg/kg mc. co 4 tyg. w skojarzeniu z MTX albo grupy otrzymujących placebo-tocilizumab co 4 tyg. + MTX. Metotreksat podawano w dawkach ustalonych, 10-25 mg/tydz. Dodatkowo, wszyscy pacjenci otrzymywali min. 5 mg/tydz. kwasu foliowego. Pacjenci, którzy do 16. tyg. obserwacji nie uzyskali co najmniej 20% poprawy w SJC i TJC mogli otrzymać leczenie wspomagające (ang. *rescue therapy*) tj. tocilizumab w dawce 8 mg/kg i ewentualnie kortykosteroidy podawane dostawowo bądź wyższe dawki dotychczas stosowanych steroidów doustnych (maksymalnie 10 mg/dobę). Protokół zakładał 24-tygodniową obserwację w warunkach podwójnego zaślepienia próby.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów z odpowiedzią wg kryteriów ACR20 w 24. tyg. obserwacji. Drugorzędowymi punktami końcowymi badania były: odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70, zmiana aktywności choroby w skali DAS28, odpowiedź wg kryteriów EULAR, ocena stanu niepełności w skali HAQ, ocena bólu i ocena aktywności choroby wg pacjenta przy pomocy analogowej skali wizualnej (VAS), ocena jakości życia kwestionariuszem SF-36, zmiana stężenia hemoglobiny oraz ocena czynnościowa leczenia chorób przewlekłych (FACIT-Fatigue Assessment). W badaniu oceniano również bezpieczeństwo terapii.

Do badania włączono 623 pacjentów, w tym 205 do grupy, w której pacjentom podawano tocilizumab 8 mg/kg + MTX, 214 do grupy, w której pacjentom podawano tocilizumab w dawce 4 mg/kg + MTX oraz 204 do grupy, w której pacjentom podawano placebo i MTX. Porównywane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Większość pacjentów (93,2% w grupie otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg + MTX, 86,9% w grupie otrzymujących tocilizumab w dawce 4 mg/kg + MTX oraz 92,6% w grupie otrzymujących placebo i MTX) ukończyło 24-tygodniową obserwację. Liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami przedstawiono poniżej.



OPTION					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne z grupą kontrolną, przeprowadzone z zastosowaniem metody podwójnego zaślepienia próby.	Argentyna, Australia, Austria, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Francja, Niemcy, CHRL/Hongkong, Węgry, Izrael, Włochy, Meksyk Singapur, Słowacja, Szwajcaria, Tajlandia	<p><u>Populacja:</u> Dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią RZS (powyżej 6 miesięcy), bez poprawy po leczeniu MTX</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 24 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab 8 mg/kg mc./4 tyg. + MTX* N=205</li> <li>• Tocilizumab 4 mg/kg mc. /4 tyg. + MTX* N=214</li> <li>• Placebo-tocilizumab + MTX* N=204</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50, ACR70</li> <li>• Zmiana aktywności choroby w skali DAS28</li> <li>• Odpowiedź wg kryteriów EULAR</li> <li>• Ocena stanu niesprawności w skali HAQ</li> <li>• Ocena bólu i ocena aktywności choroby wg pacjenta w analogowej skali wizualnej (VAS)</li> <li>• Ocena jakości życia kwestionariuszem SF-36</li> <li>• Ocena czynnościowa leczenia chorób przewlekłych (FACIT-Fatigue Assessment)</li> <li>• Zmiana stężenia hemoglobiny</li> <li>• Bezpieczeństwo leczenia</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli chorzy z RZS, z umiarkowanym/ciężkim zaawansowaniem choroby od ≥6 miesięcy, z brakiem odpowiedzi na leczenie MTX</li> <li>• Chorzy otrzymujący MTX przez min. 12 tygodni w dawce 10-25 mg/tydz.</li> <li>• ≥6 obrzękniętych stawów; ≥8 bolesnych stawów</li> <li>• CRP ≥10 mg/l lub OB≥28 mm/h</li> <li>• Glikokortykosteroidy doustne (w dawce równoważnej maks. 10 mg prednizonu) i NLPZ w stałej dawce przez ≥6 tyg. przed włączeniem do badania</li> <li>• Odstawione inne niż MTX leki z grupy LMPCHS: leflunomid 12 tygodni przed badaniem, anakinra – 1 tydzień przed, etanercept – 2 tygodnie przed, infliksymab lub adalimumab- 8 tygodni przed badaniem</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nieskuteczna terapia lekami i-TNF</li> <li>• Uszkodzenie wątroby (AST i ALT&gt;1,5 x górnej granicy normy)</li> <li>• Aktywne lub nawracające zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub inne, w tym gruźlica i inne mykobakteriozy</li> <li>• Klinicznie istotne odchylenia w badaniu rtg klatki piersiowej</li> <li>• Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C</li> <li>• Nawracający półpasiec</li> <li>• Choroba zapalna stawów inna niż RZS</li> <li>• Inne choroby autoimmunologiczne lub powikłania systemowe RZS (zapalenia naczyń, włóknienie płuc, zespół Felty'ego)</li> <li>• IV klasa czynnościowa</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b> *MTX w dawce 10-25 mg/tydz.					

Charakterystyka pacjentów – badanie OPTION	Tocilizumab 4 mg/kg N = 213	Tocilizumab 8 mg/kg N = 205	Placebo N = 204
<b>Demografia</b>			
Wiek [lata]	51,4 (12,8)	50,8 (11,8)	50,6 (12,1)
Mężczyźni [n (%)]	38 (17,84%)	30 (14,63%)	45 (22,06%)
Waga [kg]	69,9 (17,5)	68,0 (15,6)	17,6 (17,0)
Czas trwania choroby [lata]	7,4 (7,4)	7,5 (7,3)	7,8 (7,2)
Dawka MTX [mg/tydz.]	14,7 (4,3)	14,5 (4,4)	14,8 (4,2)
Liczba LMPCH stosowanych przed rozpoczęciem badania	1,5 (1,4)	1,5 (1,4)	1,7 (1,5)
Stosowane steroidy	117 (54,93%)	112 (54,63%)	111 (54,41%)
Uprzednie leczenie i-TNF	21 (9,86%)	11 (5,37%)	19 (9,13%)
Współtowarzyszące NLPZ	145 (68,08%)	135 (65,85%)	139 (68,14%)
Dodatni czynnik reumatoidalny ( $\geq 15$ U/mL)	167 (78,40%)	171 (83,41%)	144 (70,59%)
<b>Testy laboratoryjne</b>			
Stężenie czynnika reumatoidalnego (U/mL)	227 (370)	245 (938)	210 (328)
CRP (mg/L)	28 (34)	26 (26)	24 (28)
OB (mm/h)	49,2 (16,8)	51,2 (26,6)	49,7 (26,3)
Hemoglobina (g/L)	136 (17)	136 (16)	136 (16)
Poziom amyloidu A ( $\mu\text{g/mL}$ )	69,2 (90,7)	70,4 (89,1)	64,4 (85,2)
Całkowity cholesterol (mmol/L)	5,08 (0,97)	5,11 (1,19)	4,98 (0,95)
Cholesterol HDL (mmol/L)	1,49 (0,42)	1,47 (0,41)	1,44 (0,40)
Cholesterol LDL (mmol/L)	3,02 (0,81)	2,93 (0,99)	2,86 (0,78)
<b>Aktywność choroby i jakość życia</b>			
Wartość DAS28	6,8 (0,9)	6,8 (0,9)	6,8 (0,9)
Liczba obrzękniętych stawów	20,0 (10,9)	19,5 (11,3)	20,7 (11,7)
Liczba bolesnych stawów	33,2 (15,6)	31,9 (15,5)	32,8 (16,1)
Ocena bólu przez pacjenta w skali VAS* (mm)	60,7 (21,0)	59,9 (22,4)	57,3 (22,2)
Ogólna ocena przez pacjenta w skali VAS (mm)	65,6 (20,8)	64,8 (22,1)	63,6 (21,8)
Ogólna ocena przez lekarza w skali VAS (mm)	63,6 (15,8)	64,0 (15,3)	63,7 (14,8)
Wartość HAQ-DI	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)	1,5 (0,6)
Ocena zmęczenia w skali FACIT	27,0 (11,5)	27,7 (10,6)	26,7 (11,1)
Wartość SF36 (ocena stanu fizycznego)	31,5 (7,5)	32,1 (7,0)	32,3 (7,0)
Wartość SF36 (ocena stanu mentalnego)	40,1 (11,8)	40,9 (10,6)	39,1 (11,0)
Wartości podane jako średnie (SD) lub n (%); * skala VAS od 0 do 100 mm;			

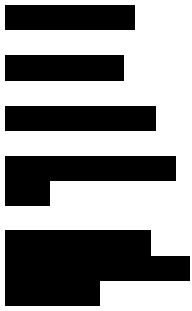
Przyczyny wykluczenia z obserwacji	OPTION		
	Tocilizumab 8 mg/kg	Tocilizumab 4 mg/kg	Placebo
Liczba pacjentów randomizowanych/uwzględnionych w analizie	205	214 *	204
Przyczyny [n (%)]			
Związane z bezpieczeństwem	12 (5,85)	14 (6,54)	6 (2,94)
Niezwiązane z bezpieczeństwem	1 (0,49)	11 (5,14)	6 (2,94)
Terapia ratunkowa‡	19 (9,27)	31 (14,49)	68 (33,33)
Związane z bezpieczeństwem	1 (0,49)	2 (0,93)	2 (0,98)
Niezwiązane z bezpieczeństwem	0	1 (0,47)	1 (0,49)
*w tym 1 pacjent randomizowany do grupy TOC 4 mg/kg, który otrzymał 8 mg/kg. †w tym 1 pacjent, który nie otrzymał leczenia, i który został następnie wycofany z leczenia. ‡pacjentom, którzy po 16. tygodniu nie uzyskali >20% poprawy od linii bazowej, zarówno dla bolesnych jak i obrzękniętych stawów, oferowano terapię ratunkową.			

#### 3.2.1.1.4.5 LITHE

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone z zastosowaniem metody podwójnego zaślepienia próby. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu ze skutecznością i bezpieczeństwem metotreksatu w monoterapii. Badanie objęło populację dorosłych pacjentów z umiarkowanym albo ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów i z niewłaściwą odpowiedzią na leczenie metotreksatem. Pacjentów spełniających kryteria włączenia, randomizowano do jednej z trzech grup, w których otrzymywali tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. co 4 tyg. w skojarzeniu z MTX, tocilizumab w dawce 4 mg/kg mc. co 4 tyg. w skojarzeniu z MTX albo placebo-tocilizumab co 4 tyg. + MTX. Metotreksat podawano w dawkach ustalonych, 10-25 mg/tydz. Pacjenci mogli przyjmować doustne kortykosteroidy w dawce odpowiadającej  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę oraz NLPZ w dawce ustalonej co najmniej 6 tyg. przed włączeniem do badania. Wszyscy pacjenci otrzymywali min. 5 mg/tydz. kwasu foliowego. Pacjenci, którzy w 16. tyg. obserwacji nie uzyskali co najmniej 20% poprawy w SJC i TJC mogli otrzymać leczenie wspomagające (ang. *rescue therapy*) tj. pacjenci z grupy otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mogli i pacjenci z grupy otrzymujących tocilizumab w dawce 4 mg/kg mogli otrzymać dodatkowo tocilizumab w dawce 8 mg/kg ze steroidami, pacjenci z grupy otrzymujących placebo mogli otrzymać tocilizumab w dawce 4 mg/kg ze steroidami. Pierwsze 3 dawki terapii wspomagającej były zaślepienie; jeśli po 3 dawkach u pacjenta nadal nie stwierdzono odpowiedzi, leczenie przerywano. Protokół badania zakładał 52-tygodniową obserwację w warunkach podwójnego zaślepienia próby. Dodatkowo, pacjenci mogli uczestniczyć w dodatkowej 52-tygodniowej obserwacji przeprowadzonej bez zaślepienia próby oraz w 3-letniej fazie otwartej badania.

Pierszorzędownym złożonym punktem badania była: ocena wg skali Sharp w modyfikacji Genanta oraz ocena stanu niesprawności wg HAQ. Drugorzędownymi punktami końcowymi były: ocena odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70, ocena zmiany aktywności choroby w skali DAS28 oraz poziom hemoglobiny. W badaniu oceniano także bezpieczeństwo terapii tocilizumabem.

Do badania włączono 1196 pacjentów, przy czym analiza populacji ITT objęła 1190, w tym 398 w grupie, w której pacjentom podawano tocilizumab w dawce 8 mg/kg + MTX, 399 w grupie, w której pacjentom podawano tocilizumab w dawce 4 mg/kg + MTX oraz 393 w grupie, w której pacjentom podawano placebo i MTX. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Większość pacjentów (86%) ukończyło 52-tygodniową obserwację w warunkach podwójnie ślepej próby – autorzy opracowania nie zamieścili szczegółowych informacji o liczbie pacjentów i przyczynach nieukończenia badania.

LITHE					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, przeprowadzone z zastosowaniem metody podwójnego zaślepienia próby.	USA, Australia, Brazylia, CHRL, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Włochy, Meksyk, Norwegia, Polska, Portoryko, Afryka Pd., Hiszpania, Szwajcaria,	<p><u>Populacja:</u> Dorośli chorzy z aktywnym RZS bez poprawy po leczeniu MTX</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 52 tyg.*</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab 8 mg/kg mc./4 tyg. + MTX* N=398</li> <li>• Tocilizumab 4 mg/kg mc. /4 tyg. + MTX** N=399</li> <li>• Placebo-tocilizumab + MTX** N=393</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy złożony:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena wg skali Sharp w modyfikacji Genanta</li> <li>• Ocena stanu niesprawności w skali HAQ</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70</li> <li>• Zmiana aktywności choroby w skali DAS28</li> <li>• Poziom hemoglobiny</li> <li>• Bezpieczeństwo leczenia</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli chorzy z RZS, z umiarkowanym/ciężkim zaawansowaniem choroby od ≥6 miesięcy, z brakiem odpowiedzi na leczenie MTX</li> <li>• Chorzy otrzymujący MTX przez min. 12 tygodni, w tym przez 8 tyg. w dawce 10-25 mg/tydz.</li> <li>• ≥6 obrzękniętych stawów</li> <li>• ≥8 bolesnych stawów</li> <li>• CRP ≥10 mg/l lub OB≥28 mm/h</li> <li>• Odstawione inne niż MTX leki z grupy LMPCHS: leflunomid 12 tygodni przed badaniem, anakinra co najmniej 1 tydzień przed, etanercept – 2 tygodnie przed, infliksymab lub adalimumab- 8 tygodni przed badaniem</li> <li>• Nadżerki stawowe charakterystyczne dla RZS stwierdzone w badaniu radiologicznym rąk, nadgarstków i stóp z wyjątkiem stawów międzypaliczkowych dalszych</li> <li>• Glikokortykosteroidy doustne (w dawce równoważnej maks. 10 mg prednizonu) i NLPZZ w stałej dawce przez ≥6 tyg. przed włączeniem do badania</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężkie reakcje alergiczne w wywiadzie</li> <li>• Istotnie klinicznie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego, endokrynologicznego, choroby serca, krwi, nerek, wątroby, zaburzenia neurologiczne.</li> <li>• Aktywne infekcje wymagające leczenia w okresie ostatnich 4 tygodni</li> <li>• IV klasa czynnościowa wg kryteriów Steinbrockera</li> <li>• Zabiegi chirurgiczne w ciągu mniej niż 8 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki</li> <li>• Brak dostępu do żył obwodowych</li> <li>• Otyłość (masa ciała &gt;150 kg)</li> <li>• Choroba zapalna stawów inna niż RZS</li> <li>• Aktywne lub nawracające zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub inne, w tym gruźlica i inne mykobakteriozy</li> <li>• Nieskuteczna terapia lekami i-TNF</li> <li>• Inne choroby autoimmunologiczne lub powikłania systemowe RZS (zapalenia naczyń, włóknienie płuc, zespół Felty'ego)</li> </ul>		
<p><b>Komentarz:</b>* Protokół badania zakładał, że po 1-roczej obserwacji w warunkach podwójnego zaślepienia, pacjenci będą mogli przez kolejny rok otrzymywać leczenie bez zaślepienia próby i opcjonalnie wziąć udział w 3-letniej przedłużonej fazie badania, przeprowadzonej bez zaślepienia próby.**MTX podawano w stałej dawce, 10-25 mg/tydz.</p>					

Charakterystyka pacjentów – badanie LITHE	Tocilizumab		Placebo + MTX N = 393
	8 mg/kg + MTX N = 398	4 mg/kg + MTX N = 399	
Mężczyźni [n (%)]	18	16	17
Wiek [średnia ± SD (lata)]	53,4 ± 11,7	51,4 ± 12,6	51,3 ± 12,4
Leki			
Dawka MTX [średnia ± SD mg/tydz.]	15,4 ± 10,6	15,0 ± 4,3	15,0 ± 4,2
Liczba wcześniejszych LMPCH/leków i-TNF [średnia ± SD]†	1,6 ± 1,4	1,7 ± 1,4	1,6 ± 1,5
Odsetek pacjentów z wcześniejszym użyciem LMPCH	75,4	78,4	71,2
Odsetek pacjentów z wcześniejszym użyciem leków i-TNF	10,8	12,3	11,5
Odsetek pacjentów przyjmujących jednocześnie steroidy	62	69	70
Czas trwania RZS [średnia (zakres), lata]	9,3 (0,6±48,8)	9,4 (0,5±43,2)	9,0 (0,5±44,3)
Odsetek pacjentów z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym	83	81	82
DAS28 [średnia ± SD]	6,6 ± 1,0	6,5 ± 0,9	6,5 ± 1,0
Całkowity wskaźnik Sharp w modyfikacji Genanta [średnia (zakres)] ‡	28,8 (0±178,7)	28,7 (0±171,4)	28,5 (0±190,5)
Liczba obrzękniętych stawów (66 ocenianych) [średnia ± SD]	17,3 ± 9,5	17,0 ± 9,8	16,6 ± 9,2
Łączna liczba stawów (68 ocenianych) [średnia ± SD]	29,3 ± 15,2	27,9 ± 14,2	27,9 ± 14,8
Wartość HAQ [średnia ± SD]	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,6
CRP [średnia ± SD (mg/dl)]	2,3 ± 2,6	2,1 ± 2,4	2,2 ± 2,5
OB [średnia ± SD (mm/h)]	46,4 ± 24,8	45,9 ± 25,1	46,5 ± 24,7
Oszacowany roczny odsetek progresji z wykorzystaniem całkowitego wskaźnika Sharp w modyfikacji Genanta §	3,1	3,1	3,2
Poza wskazanymi przypadkami, podano średnie wartości ± SD (odchylenie standardowe)			
† Bez uwzględnienia MTX, ze względu na wykazanie przez pacjentów niewystarczającej odpowiedzi w trakcie klasyfikowania;			
‡ Ponieważ nadżerki nie były ograniczone do stawów ocenianych za pomocą całkowitego wskaźnika Sharp w modyfikacji Genanta, u niektórych pacjentów wartość nadżerek wynosi początkowo 0, pomimo obecności co najmniej 1 nadżerki.			
§ Obliczony jako początkowa wartość całkowitego wskaźnika Sharp w modyfikacji Genanta podzielona przez początkowy średni czas trwania choroby.			

Przyczyny wykluczenia z obserwacji	LITHE		
	Tocilizumab 8 mg/kg + MTX	Tocilizumab 4 mg/kg + MTX	Placebo + MTX
Liczba pacjentów randomizowanych/uwzględnionych w analizie	398	399	393
Przyczyny [n (%)]			
Związane z bezpieczeństwem	33 (8,29)	28 (7,02)	11 (2,80)
Niewystarczająca odpowiedź	2 (0,50)	1 (0,25)	12 (3,05)
Terapia ratunkowa	15%	24%	50%

### 3.2.1.2 II i dalsze linie leczenia

#### 3.2.1.2.1 Leczenie skojarzone: tocilizumab + LMPCH vs placebo + LMPCH

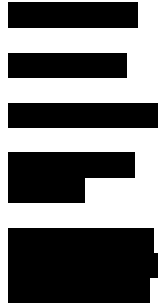
##### 3.2.1.2.1.1 RADIATE

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, przeprowadzone z zastosowaniem podwójnego zaślepienia próby. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu w populacji dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których terapia lekami z grupy antagonistów TNF była nieskuteczna albo została przerwana z powodu braku tolerancji. Pacjentów spełniających kryteria włączenia, randomizowano do jednej z trzech grup, w których otrzymywali tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. raz na 4 tyg. w skojarzeniu z MTX, tocilizumab w dawce 4 mg/kg mc. raz na 4 tyg. w skojarzeniu z MTX albo placebo-tocilizumab + MTX. Wszyscy pacjenci otrzymywali MTX w stałej dawce, 10-25 mg/tydz oraz foliany. Pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie doustnych kortykosteroidów w ustalonych dawkach odpowiadających  $\leq 10$  mg/dobę i/lub NLPZ. W przypadku braku co najmniej 20% poprawy w ocenie liczby obrzękniętych i bolesnych stawów po 16-tyg. obserwacji, pacjenci mogli otrzymać terapię wspomagającą (ang. *rescue therapy*), tj. tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX. Protokół zakładał 24-tygodniową obserwację w warunkach podwójnego zaślepienia próby.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena wg kryteriów ACR20 w 24. tyg. obserwacji. Drugorzędowe punkty końcowe objęły ocenę wg kryteriów ACR50 i ACR70, ocenę zmiany aktywności choroby w skali DAS28, odpowiedź wg kryteriów EULAR, ocenę stanu niesprawności w skali HAQ, OB, poziom CRP. W badaniu oceniano również bezpieczeństwo leczenia: działania niepożądane, infekcje oraz reakcje związane z infuzjami.

Do badania włączono 499 pacjentów, w tym 175 w grupie, w której pacjentom podawano tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. + MTX, 163 w grupie, w której pacjentom podawano tocilizumab w dawce 4 mg/kg mc. + MTX oraz 160 w grupie, w której pacjentom podawano placebo-tocilizumab + MTX (jeden pacjent został wykluczony z badania po randomizacji – brak informacji, z której z grup). Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Większość pacjentów (86,9% w grupie otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg + MTX, 84,7% w grupie otrzymujących tocilizumab w dawce 4 mg/kg + MTX oraz 79,4% w grupie otrzymujących placebo + MTX) ukończyło 24-tygodniową obserwację w warunkach podwójnego zaślepienia próby. Liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami przedstawiono poniżej.



RADIATE					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, przeprowadzone z zastosowaniem metody podwójnego zaślepienia próby.	Ameryka Pł. i Europa Zach.	<p><u>Populacja:</u> Dorośli chorzy z umiarkowanym albo ciężkim, aktywnym RZS, z brakiem tolerancji/odpowiedzi na leczenie ≥ antagonistą TNF w czasie ostatniego roku</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 24 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tocilizumab 8 mg/kg/4 tyg. + MTX*, N=175</li> <li>Tocilizumab 4 mg/kg/4 tyg. + MTX*, N=163</li> <li>Placebo – tocilizumab + MTX*, N=160</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów ACR20</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70</li> <li>Zmiana aktywności choroby w skali DAS28</li> <li>Ocena stanu niesprawności w skali HAQ</li> <li>odpowiedź wg kryteriów EULAR</li> <li>Zmiana poziomu CRP, Hb; ocena OB</li> <li>Bezpieczeństwo leczenia: działania niepożądane, infekcje, reakcje związane z infuzjami</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek ≥18 rż.</li> <li>Umiarkowane albo ciężkie RZS, aktywne przez co najmniej 6 miesięcy</li> <li>Brak odpowiedzi na leczenie bądź brak tolerancji co najmniej jednego leku z grupy antagonistów TNF w czasie ostatniego roku</li> <li>SJC ≥6</li> <li>TJC ≥8</li> <li>CRP &gt;1,0 mg/dL albo OB &gt;28 mm/godz.</li> <li>Zaprzestanie stosowania etanerceptu (≥2 tyg.), infliksimabu albo adalimumabu (≥8 tyg.), leflunomidu (≥12 tyg.) i LMPCHs za wyjątkiem MTX przed rozpoczęciem badania</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia z zastosowaniem leków zmniejszających liczbę komórek (ang. cell depleting agents)</li> <li>Niestabilny stan kliniczny</li> <li>Inna niż RZS choroba zapalna w wywiadzie albo klasa funkcyjna RZS = 4</li> <li>Nowotwór albo nawracające infekcje w wywiadzie</li> <li>Pierwotny albo wtórny niedobór odporności</li> <li>Poziom hemoglobiny &lt;8,5 g/dL; leukopenia, neutropenia, trombocytopenia</li> <li>Nieprawidłowa czynność wątroby</li> <li>Poziom TG &gt;10 mmol/L</li> <li>Aktywna gruźlica, WZW typu B albo C</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b> * MTX podawano w stałej dawce, 10-25 mg/tydz. Dodatkowo wszyscy pacjenci otrzymywali foliany.					

Charakterystyka pacjentów – badanie RADIATE	Tocilizumab 8 mg/kg N = 170	Tocilizumab 4 mg/kg N = 161	Placebo N = 158
Wiek [lata (SD)]	53,9 (12,7)	50,9 (12,5)	53,4 (13,3)
Kobiety [%]	84	81	79
Czas trwania choroby [lata (SD)]	12,6 (9,3)	11,0 (8,5)	11,4 (9,2)
Liczba wcześniej stosowanych leków i-TNF [%]			
1	50	47	42
2	32	41	44
>3	18	12	14
Wcześniejsza terapia i-TNF [%]			
ETA	38,3	38,0	30,6
ADA	30,3	34,4	39,4
IFX	31,4	26,4	29,4
Liczba wcześniej przyjmowanych LMPCH (SD)	1,9 (1,7)	2,0 (1,6)	2,1 (1,6)
Baseline methotrexate dose, mg/tydz. (SD)	15,7 (4,4)	16,2 (4,5)	16,5 (4,8)
Odsetek pacjentów przyjmujących doustne steroidy	52	58	58
Wartość DAS28 (SD)	6,79 (0,93)	6,78 (0,97)	6,80 (1,06)
Czynnik reumatoidalny [%]	79	73	75
Hemoglobina poniżej dolnej granicy normy [n (%)]	60 (35,3)	52 (32,3)	57 (36,1)
Liczba bolesnych stawów (SD)	31,7 (15,4)	31,3 (15,1)	30,4 (16,8)
Liczba obrzękniętych stawów (SD)	18,9 (10,9)	19,5 (10,4)	18,9 (11,1)
OB (mm/h), (SD)	49,1 (27,9)	51,3 (28,3)	54,6 (32,7)
CRP (mg/dL), (SD)	2,80 (3,37)	3,11 (3,61)	3,71 (4,12)
HAQ-DI (SD)	1,7 (0,6)	1,7 (0,6)	1,7 (0,6)
Ocena bólu w skali VAS, 100 mm (SD)	64,7 (20,6)	63,5 (22,2)	64,1 (21,8)
Ocena w skali VAS przez pacjenta, 100 mm (SD)	70,2 (20,0)	70,4 (23,8)	70,9 (21,1)
Ocena w skali VAS przez lekarza, 100 mm (SD)	66,4 (18,0)	66,5 (16,1)	67,5 (16,1)

Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.  
Analiza skuteczności klinicznej

Przyczyny wykluczenia z obserwacji	RADIATE		
	Tocilizumab 8 mg/kg + MTX	Tocilizumab 4 mg/kg + MTX	Placebo + MTX
Liczba pacjentów randomizowanych/uwzględnionych w analizie	175	163	160
Liczba wycofań z leczenia [n (%)]	23 (13,14)	24 (14,72)	30 (18,75)
Przyczyny - m.in. [n (%)]			
Działania niepożądane	11 (6,29)	10 (6,13)	10 (6,25)
Niewystarczająca odpowiedź na leczenie	4 (2,29)	6 (3,68)	19 (11,88)
Terapia ratunkowa‡	20 (11,43)	31 (19,02)	66 (40,49)
Liczba wycofań z leczenia	0	1 (0,61)	3 (1,88)
Komentarz: Jeden z pacjentów z grupy placebo + MTX (po randomizacji, ale przed podaniem leku) wycofał się ze względu na alergię na lateks. Jeden pacjent zrandomizowany do grupy TOC w dawce 4 mg/kg + MTX otrzymał początkowo 6 mg/kg. Pacjent ten przypisany został do grupy TOC 8 mg/kg + MTX w analizie bezpieczeństwa oraz do grupy TOC 4 mg/kg + MTX dla analiz ITT, ale został wykluczony z analiz zgodnie z protokołem.			

### 3.2.2 Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań

Badanie	CHARISMA	TOWARD	Nishimoto 2004	SAMURAI
Metoda badania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Typ badania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sposób randomizacji osób badanych do technologii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji (randomizowani/ analiza skuteczności/ bezpieczeństwa)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas obserwacji (tyg.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Porównywane interwencje	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szczegółowy protokół leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Metody statystyczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uzasadnienie liczebności próby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział sponsora	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza ITT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hipoteza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.  
 Analiza skuteczności klinicznej

Badanie	OPTION	SATORI	LITHE	RADIATE	ROSE
Metoda badania					
Typ badania					
Sposób randomizacji osób badanych do technologii					
Liczebność populacji (randomizowani/ analiza skuteczności/ bezpieczeństwa)					
Czas obserwacji (tyg.)					
Populacja					
Porównywane interwencje					
Szczegółowy protokół leczenia					
Metody statystyczne					
Uzasadnienie liczebności próby					
Udział sponsora					
Analiza ITT					
Hipoteza					

## 4 Przegląd opracowań wtórnych dla komparatorów

### 4.1 Metodyka

#### 4.1.1 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA), metaanaliz oraz przeglądów systematycznych dostępnych w:

- *Cochrane Library*,
- bazie MEDLINE,
- bazie EMBASE.

Strategię przeszukiwania ww. baz dla opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 12.1.2. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W przypadku bazy MEDLINE oraz EMBASE wykorzystano dostępne filtry nakierowane na wyszukanie przeglądów systematycznych oraz metaanaliz.

#### 4.1.2 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia (rozdz. 4.1.3) badań z przeglądu systematycznego. Selekcję opracowań wtórnych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielski, polskim, niemieckim lub francuskim. Przedział czasowy ograniczono do lat 2006 – 2012. Ograniczenie to ma na celu odnalezienie najbardziej aktualnych opracowań wtórnych. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 13.08.2012 dla bazy MEDLINE, EMBASE oraz *Cochrane Library*.

#### 4.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy efektywności klinicznej włączono opracowania wtórne, spełniające następujące kryteria:

- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
  - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
  - przedstawiona strategia wyszukiwania badań (w postaci pełnej strategii lub słów kluczowych),
  - wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych, w tym co najmniej jedna spośród baz EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library, *Centre for Reviews and Dissemination*.
  - precyzyjne kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu;
- opracowanie dotyczyło populacji zgodnej ze schematem PICO przyjętym w niniejszym opracowaniu, tj. chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów po niepowodzeniach wcześniejszej terapii cLMPCH lub i-TNF;
- publikacja dotyczyła jednego z następujących leków:
  - adalimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem,
  - etanercept w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem,
  - infliksymab w skojarzeniu z metotreksatem,
  - rytuksymab w skojarzeniu z metotreksatem.
- komparatorem dla jednego z powyższych leków było placebo lub cLMPCH,
- w publikacji analizowano przynajmniej jeden z następujących punktów końcowych:
  - ocena skuteczności:
    - odpowiedź na leczenie oceniona wg kryteriów ACR,
    - aktywność choroby oceniona wg kryteriów DAS28,
    - ocena stanu zdrowia w skali HAQ,
  - ocena bezpieczeństwa:
    - ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zgony),
    - ciężkie infekcje,
    - choroby nowotworowe,
    - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL).
- publikacja w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

#### 4.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy efektywności klinicznej dodatkowo wykluczono prace spełniające następujące kryteria:

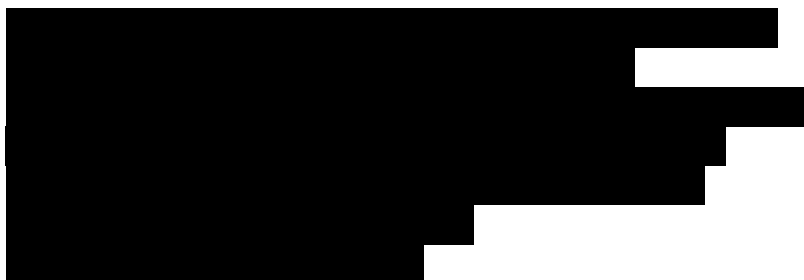
- opracowanie ukierunkowane na populację inną niż kaukaska,
- opracowanie ukierunkowane na badania obserwacyjne,
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- opracowania dotyczące wyłącznie wyników miar laboratoryjnych,

- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

#### 4.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (██████).

Wiarygodność zakwalifikowanych do przeglądu opracowań wtórnych oceniono poprzez sprawdzenie:



Podsumowanie wiarygodności opracowań wtórnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.1.

#### 4.1.6 Strategia ekstrakcji danych



## 4.2 Wyniki przeglądu systematycznego opracowań wtórnych

W toku przeszukiwania baz danych 1107 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 118 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono poniżej (Rycina 4).

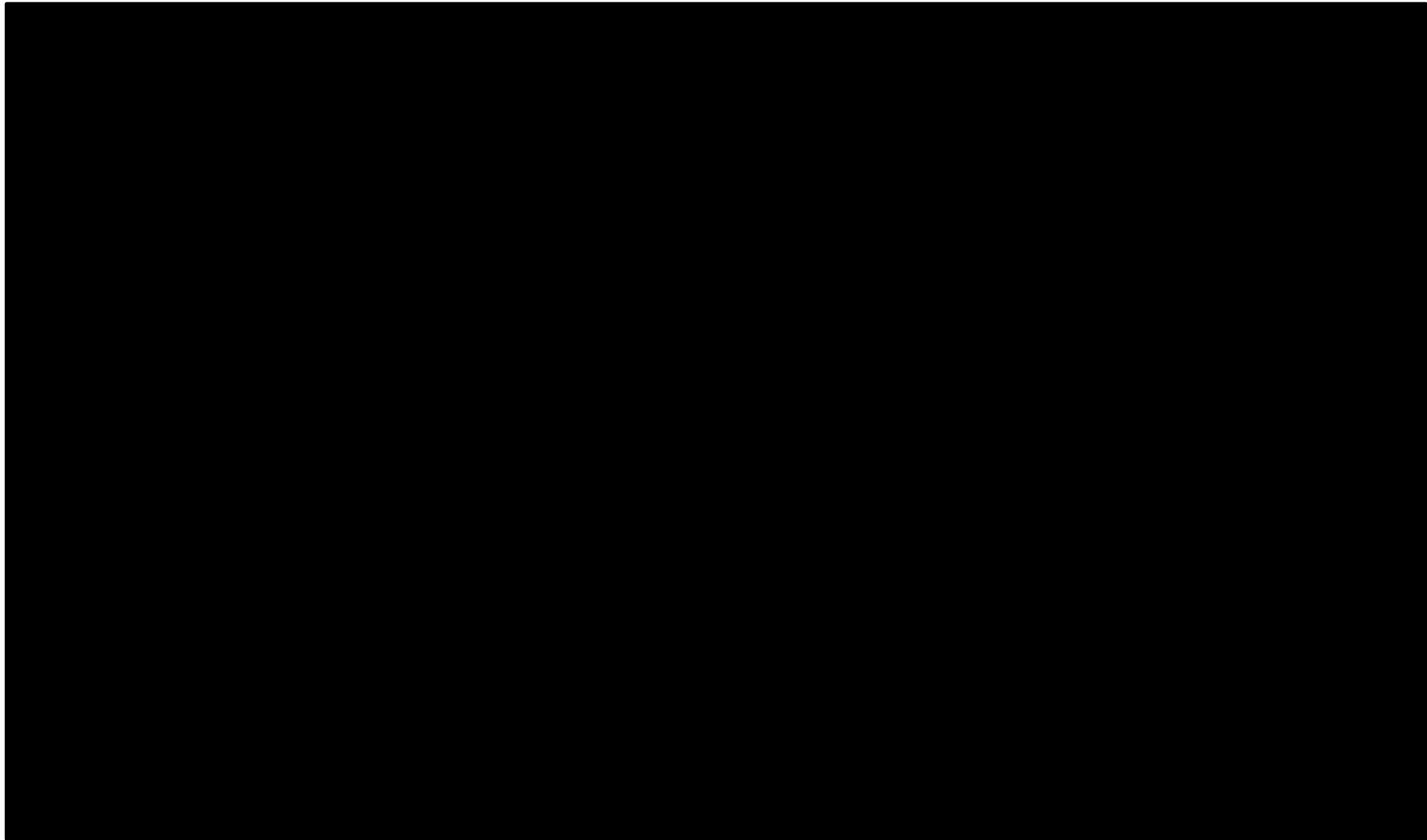
Do części właściwej przeglądu systematycznego włączono 61 prac.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono odpowiednio w rozdz. 12.3.2 oraz 12.4.2.



Rycina 4. Selekcja badań pierwotnych włączonych do opracowania.



#### **4.2.1 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych**

Ocena wiarygodności 61 opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu przedstawiona została w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu (dla komparatorów).

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTM
Aaltonen 2012	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
Guyot 2012	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■
Peters 2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTM
Schmitz 2012	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■
Schoels 2012	[REDACTED]						
Singh 2012	[REDACTED]						
Singh 2012 b	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
ter Wee 2012	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■
Barnabe 2011	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
Devine 2011	[REDACTED]						

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTM
Guyot 2011	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■
Kristensen 2011	[REDACTED]						
Launois 2011	[REDACTED]						
Lee 2011	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■
Malottki 2011	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■
Rahman 2011	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■
Remy 2011	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTM
Salliot 2011	[Redacted]						
Turkstra 2011	[Redacted]						
Westlake 2011	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Bergman 2010	[Redacted]						
Blumenauer 2010	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTM
Furst 2010	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kuriya 2010	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Lloyd 2010	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ma 2010	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.  
 Analiza skuteczności klinicznej

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTM
Ma 2010_2	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■
Ma 2010_3	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■
Nam 2010	[REDACTED]						
Wiens 2010	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
Wiens 2010_2	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■





Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTM
Navarro-Sarabia 2009	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■
Salliot 2009	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■
Wiens 2009	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■
Wiens 2009_2	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTM
Venkateshan 2009	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■
Alonso-Ruiz 2008	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■	■	■
Donahue 2008	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■
Lee 2008	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■
Zintzaras 2008	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■
Carmona 2007	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTM
Du Pan 2007	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■
Kristensen 2007	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■
Nixon 2007	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	■

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTM
Nixon 2007_2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suarez-Almazor 2007	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suarez-Almazor 2007_2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTM
Suarez-Almazor 2007_3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Walker-Bone 2007	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bongartz 2006	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszkane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTM
Chen 2006	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■
Coyle 2006	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■
Cvetkovic 2006	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■
Gartlehner 2006	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTM
Navarro-Sarabia 2006	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■



#### **4.2.2 Wyniki opracowań wtórnych**

Na podstawie opracowań wtórnych dla komparatorów, włączonych do niniejszego opracowania, zidentyfikowano randomizowane badania pierwotne z grupą kontrolną (placebo lub cLMPCH), które umożliwią porównanie pośrednie z analizowaną interwencją (tocilizumab). Ze względu na to, iż włączone przeglądy systematyczne nie obejmują najnowszych badań pierwotnych, przeprowadzono przegląd badań pierwotnych dla poszczególnych komparatorów (rozd. 5), ograniczając przedział czasowy do lat 2007 – 2012. Pełną listę włączonych oraz wykluczonych z opracowania badań pierwotnych dla poszczególnych komparatorów przedstawiono odpowiednio w Aneksie.

## 5 Przegląd badań pierwotnych dla komparatorów

### 5.1 Metodyka poszukiwania badań pierwotnych dla komparatorów

#### 5.1.1 Strategia wyszukiwania badań

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dotyczących analizowanych komparatorów w następujących bazach danych:

- MEDLINE,
- EMBASE.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Strategię przeszukiwania ww. baz dla badań pierwotnych dla adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i rytuksymabu przedstawiono odpowiednio w rozdz. 12.2.2, 12.2.3, 12.2.4 oraz 12.2.5.

#### 5.1.2 Selekcja informacji

Selekcji badań w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 5.1.3) z przeglądu systematycznego dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ([REDAKTOWANE]). Selekcję badań pierwotnych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielski, polskim, niemieckim lub francuskim. Przedział czasowy ograniczono do lat 2007 – 2012 (sierpień). Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 23.08.2012 dla bazy MEDLINE i EMBASE.

#### 5.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- Populacja: dorośli z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniach wcześniejszej terapii cLMPCH lub i-TNF,

- Interwencja – jeden z następujących leków:
  - adalimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem,
  - etanercept w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem,
  - infliksymab w skojarzeniu z metotreksatem,
  - rytuksymab w skojarzeniu z metotreksatem.
- Komparatory: placebo lub cLMPCH,
- Poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
  - skuteczność leczenia:
    - odpowiedź na leczenie oceniona wg kryteriów ACR,
    - aktywność choroby oceniona wg kryteriów DAS28,
    - ocena stanu zdrowia w skali HAQ,
  - bezpieczeństwo leczenia:
    - ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zgony),
    - ciężkie infekcje,
    - choroby nowotworowe,
    - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL).
- Metodyka badania:
  - randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby badania kliniczne,
  - horyzont czasowy obserwacji nie był kryterium włączenia do niniejszego opracowania (ocena punktu końcowego, jakim są zgony wymaga, aby horyzont czasowy był odpowiednio długi).

#### 5.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy efektywności klinicznej wykluczono doniesienia jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 3.1.3 oraz:

- metodyka badań – artykuły przeglądowe i pogładowe;
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia.

#### 5.1.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania badania oceniono przy użyciu skali Jadad. Pracę oceniono także pod kątem:

[Redacted text block]

- [REDACTED]
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy ([REDACTED]). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 5.1.6 Strategia ekstrakcji danych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5.2 Wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono 164, 198, 232 oraz 93 artykułów i abstraktów odpowiednio dla ADA, ETA, IFX oraz RTX, które zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano odpowiednio 8, 15, 4 oraz 15 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla poszczególnych leków, przedstawiono poniżej (Rycina 5, Rycina 6, Rycina 7 i Rycina 8).

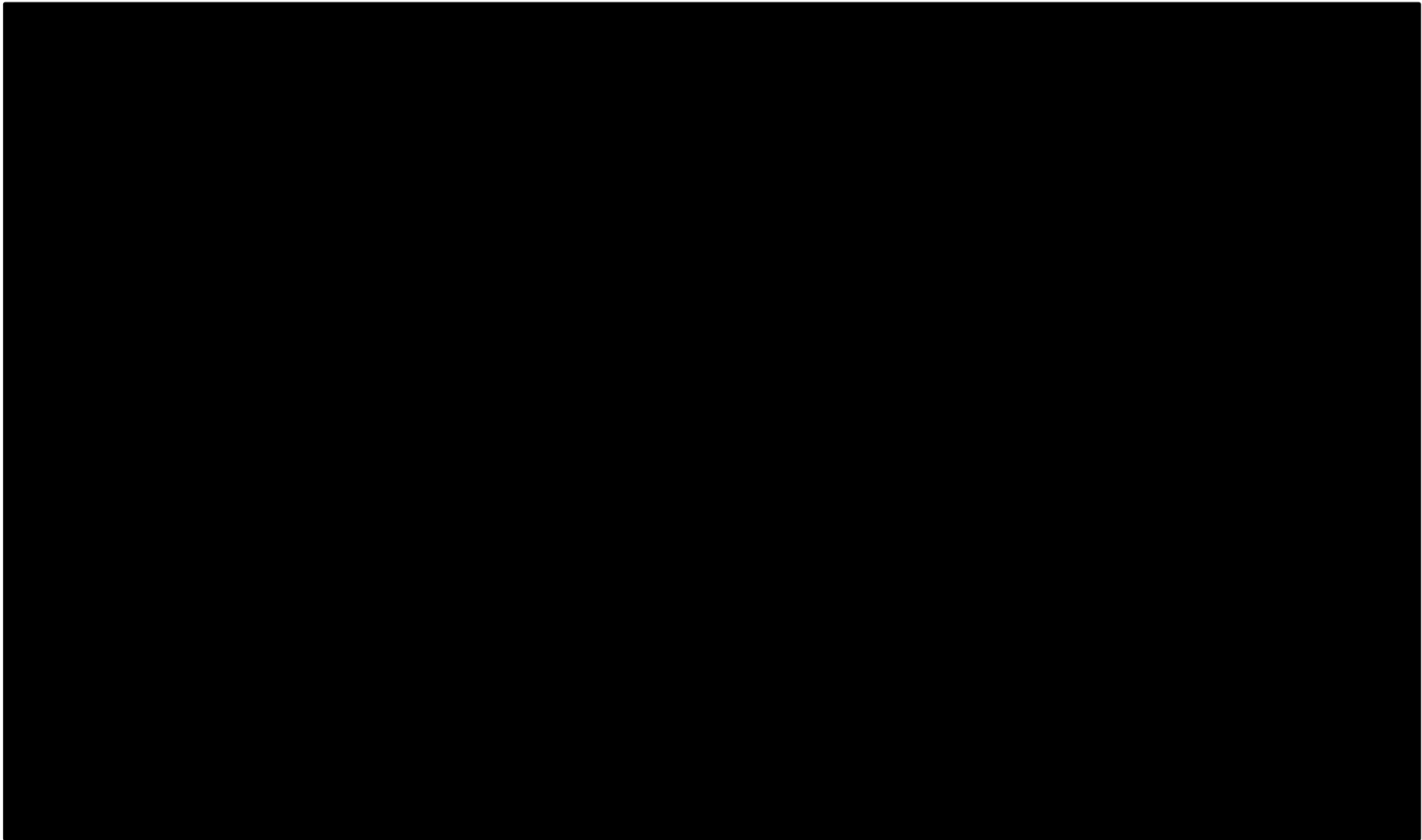
Do części właściwej przeglądu systematycznego włączono łącznie 24 prace, w tym dla adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i rytuksymabu odpowiednio 5, 3, 8 oraz 6 prac.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

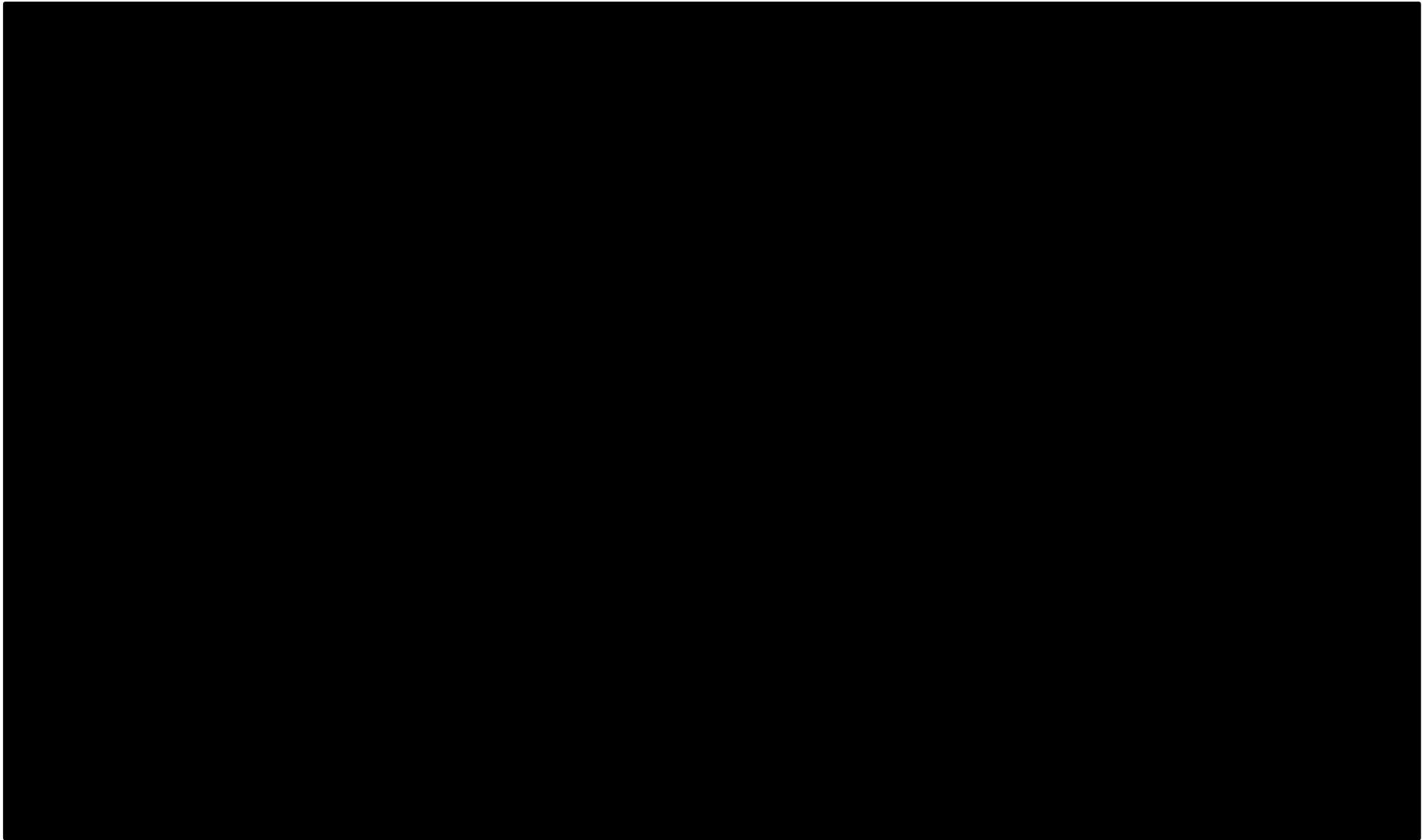
Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono odpowiednio dla:

- adalimumabu w rozdz. 12.5.2 oraz 12.6.2,
- etanerceptu w rozdz. 12.5.3 oraz 12.6.3,
- infliksymabu w rozdz. 12.5.4 oraz 12.6.4,
- rytuksymabu w rozdz. 12.5.5 oraz 0.

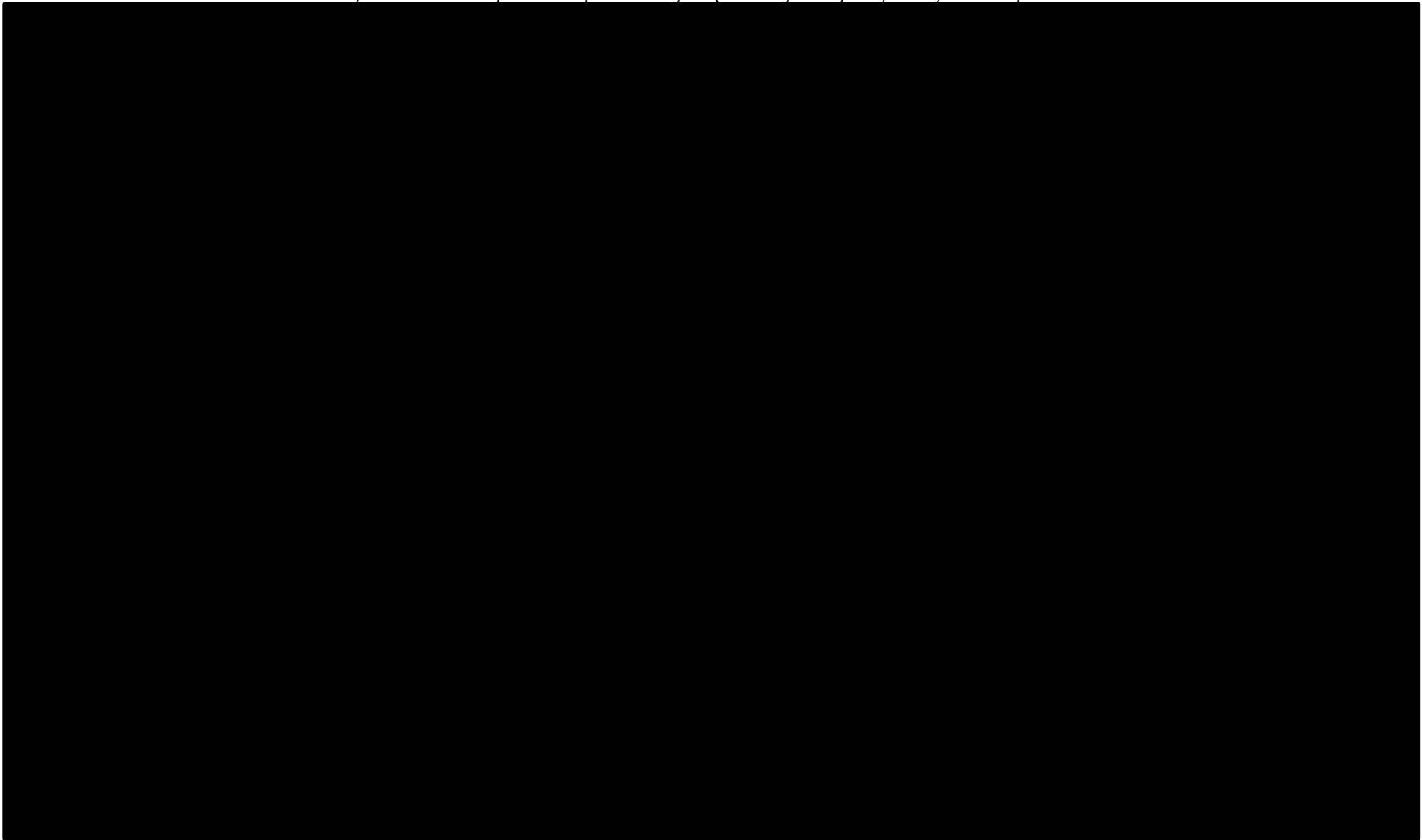
Rycina 5. Selekcja badań pierwotnych (adalimumab) włączonych do opracowania.



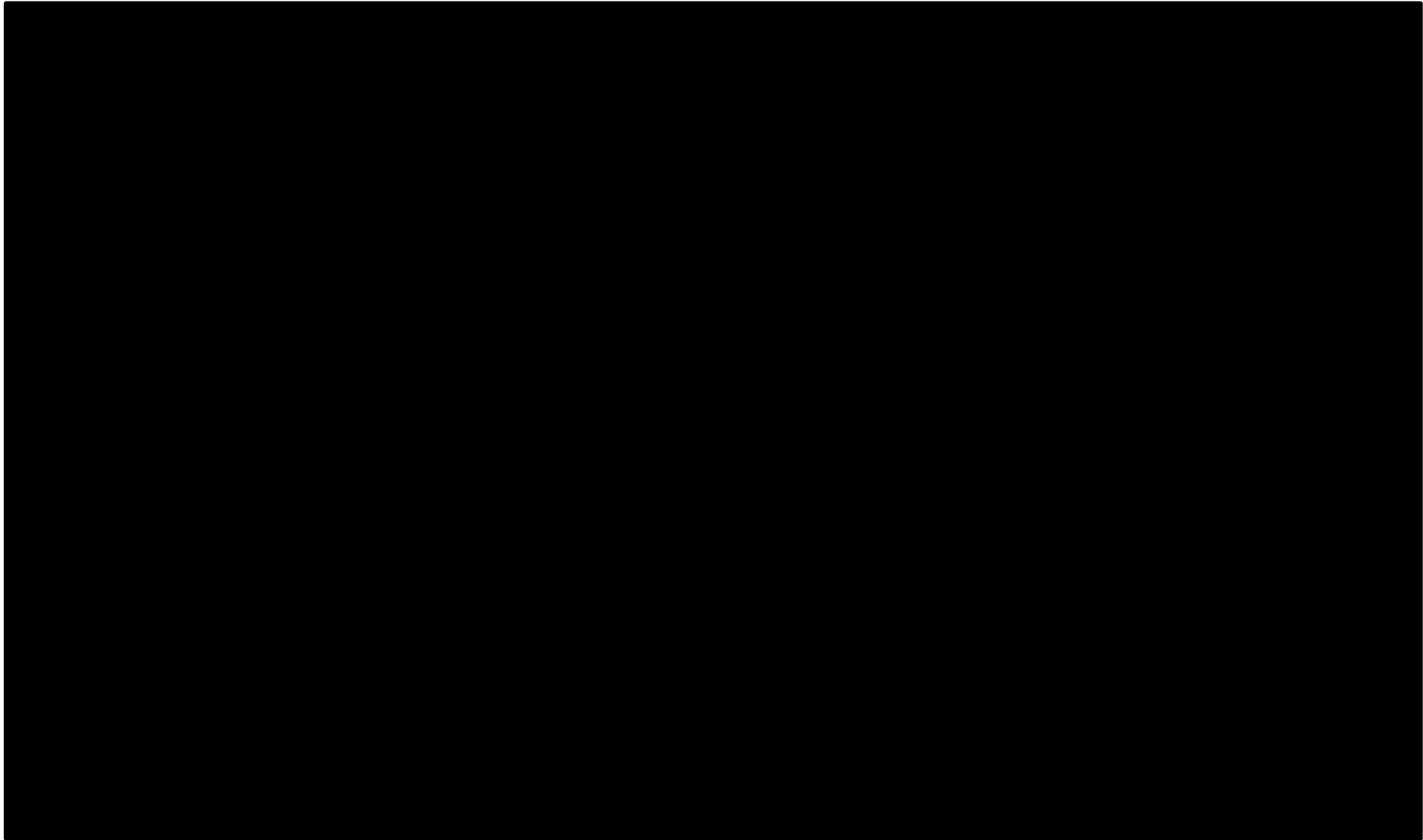
Rycina 6. Selekcja badań pierwotnych (etanercept) włączonych do opracowania.



Rycina 7. Selekcja badań pierwotnych (infliksymab) włączonych do opracowania.



Rycina 8. Selekcja badań pierwotnych (rytuksymab) włączonych do opracowania.





### 5.2.1 Charakterystyka i ocena badań pierwotnych dla komparatorów

Poniżej przedstawiono ocenę włączonych badań pierwotnych dla poszczególnych komparatorów.

#### 5.2.1.1 Adalimumab

Tabela 37. Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania


	CHANGE	ARMADA	DE019	Kim 2007
Rodzaj badania	■	■	■	■
Podtyp badania wg AOTM	■	■	■	■
Badana interwencja (dawka, liczba pacjentów)	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
Porównywane interwencje (ew. dawka, liczba pacjentów)	████████████████████	████████████████████	████████████████████ ████████████████████	████████████████████
Populacja	████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████


	CHANGE	ARMADA	DE019	Kim 2007
Punkty końcowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Okres obserwacji (schemat obserwacji)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szczegółowy protokół leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Metody statystyczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział sponsora	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	CHANGE	ARMADA	DE019	Kim 2007
Czy analiza ITT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Typ hipotezy zero- wej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

	Van de Putte 2004	Van de Putte 2003	STAR
Rodzaj badania	■	■	■
Podtyp badania wg AOTM	■	■	■
Badana interwencja (dawka, liczba pacjentów)	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████
Porównywane interwencje (ew. dawka, liczba pacjentów)	██████████	██████████	██████████ ██████████
Populacja	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████
Punkty końcowe	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Okres obserwacji (schemat obserwacji)	██████████	██████████	██████████

	Van de Putte 2004	Van de Putte 2003	STAR
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szczegółowy protokół leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Metody statystyczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział sponsora	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czy analiza ITT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Typ hipotezy zerowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ARMADA					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby	35 ośrodków Stany Zjednoczone, Kanada	<u>Populacja:</u> Populacja: 271 dorośli pacjentów z RZS <u>Horyzont czasowy:</u> 24 tygodnie obserwacja podstawowa	Adalimumab 20 mg co 2 tygodnie +MTX (n=69) Adalimumab 40 mg co 2 tygodnie +MTX (n=67) Adalimumab 80 mg co 2tygodnie +MTX (n=73) Placebo (n=62)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: ACR20 w 24. tygodniu</li> <li>ACR50 i ACR70</li> <li>Elementy ACR (TJC, SJC, ocena bólu, ocena choroby wg pacjenta, wg lekarza, HAQ, CRP)</li> <li>SF-36</li> <li>Zmęczenie (skala FACIT)</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek: ≥ 18 lat</li> <li>Dorośli pacjenci z RZS wg kryteriów ACR</li> <li>Aktywna postać choroby (co najmniej 6 obrzękniętych i 6 bolesnych lub bolesnych stawów oraz przynajmniej 2 z 3 kryteriów: CRP ≥ 1,5mg/dl, OB ≥ 28 mm w pierwszej godzinie, poranna sztywność ≥ 30 minut) co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania</li> <li>Wcześniejsze leczenie metotreksatem przez minimum 6 miesięcy, stabilna dawka (12,5-25 mg, 10 mg w przypadku nietolerancji większych dawek) ≥ 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania</li> <li>Nieskuteczne leczenie co najmniej jednym LMPCh (za wyjątkiem mtx), ale nie więcej niż 4</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie przeciwciałami anti-CD4 lub antagonistami TNF-α</li> <li>Listerioza lub infekcje mykobakteryjne w wywiadzie</li> <li>Infekcje wymagające hospitalizacji</li> <li>Antybiotyki doustne na 14 dni, dożylnie na 30 dni przed rozpoczęciem badania</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b> Kryteria wykluczenia z badania autorzy określili jako: „standardowe kryteria wykluczenia w badaniach innych i-TNF u pacjentów z RZS”					


CHANGE					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	68 ośrodków Japonia	<p><u>Populacja:</u> 352 dorosłych pacjentów z RZS</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 24 tygodnie obserwacja podstawowa</p>	<p>Adalimumab 20 mg (n=87) co 2 tygodnie</p> <p>Adalimumab 40 mg (n=91) co 2 tygodnie</p> <p>Adalimumab 80 mg (n=87) co 2 tygodnie</p> <p>Placebo (n=87)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> ACR20 w 24. tygodniu (w grupie adalimumabu 40 mg i adalimumabu 80 mg w porównaniu z placebo)</li> <li>• ACR20 w 24. tygodniu (w grupie adalimumabu 40 mg vs placebo)</li> <li>• ACR20 w 12. tygodniu,</li> <li>• ACR50 i ACR70 w 12. i 24. tygodniu</li> <li>• Elementy ACR (TJC, SJC, ocena bólu, ocena choroby wg pacjenta, wg lekarza, HAQ DI, CRP)</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: ≥ 20 lat</li> <li>• Dorośli pacjenci z RZS wg kryteriów ACR</li> <li>• Co najmniej 10 obrzękniętych i 12 bolesnych lub bolesnych stawów (w tym międzypaliczkowe) na wszystkich wizytach wstępnych</li> <li>• CRP ≥ 2 mg/dl,</li> <li>• Wcześniejsze nieskuteczne leczenie co najmniej jednym LMPCh</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMPCh na &lt; 28 dni przed rozpoczęciem badania</li> <li>• Żywe szczepionki 3 miesiące przed rozpoczęciem badania</li> <li>• Leczenie przeciwciałami anti-CD4 lub innymi lekami biologicznymi na 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania</li> <li>• Terapia antagonistami TNF-α w wywiadzie</li> <li>• Ostre choroby zapalne inne niż RZS</li> <li>• aktywna listerioza lub gruźlica</li> <li>• Chłoniak, białaczka lub inny nowotwór (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego skóry nie dającego przerzutów)</li> <li>• HIV, HBV, HCV</li> <li>• Infekcje aktywne</li> <li>• Cukrzyca zaawansowana lub niekontrolowana</li> <li>• Choroby demielinizacyjne</li> <li>• Cięża</li> <li>• Test tuberkulinowy dodatni lub zmiany guziczne w RTG klatki piersiowej</li> </ul>		

- |  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Brak terapii izoniazydem 300 mg dziennie jako profilaktyka co najmniej 3 tygodnie przed rozpoczęciem badania w przypadku wątpliwego wyniku testu tuberkulinowego</li></ul> |
|--|--|

**Komentarz:** Liczba pacjentów randomizowanych/ocena skuteczności/liczba pacjentów: 352/352/352



DE019					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	89 ośrodków Stany Zjednoczone, Kanada	<u>Populacja:</u> 619 dorosłych pacjentów z RZS  <u>Horyzont czasowy:</u> 52 tygodnie obserwacja podstawowa	Adalimumab 20 mg co tydzień + MTX (n=212) Adalimumab 40 mg co 2 tygodnie + MTX (n=207) Placebo co 2 tygodnie + MTX (n=200)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> ACR20 w 24. tygodniu</li> <li>• TSS w 52. tygodniu</li> <li>• HAQ w 52. tygodniu</li> <li>• ACR50 i ACR 70</li> <li>• HAQ w 24. tygodniu</li> <li>• SF-36</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> <li>• Elementy ACR (TJC, SJC, ocena bólu, ocena choroby wg pacjenta, wg lekarza, CRP)</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: ≥ 18 lat</li> <li>• Dorośli pacjenci RZS wg kryteriów ACR</li> <li>• Co najmniej 6 obrzękniętych i 9 bolesnych lub bolesnych stawów (w tym międzypaliczkowe) na wszystkich wizytach wstępnych</li> <li>• CRP ≥ 1mg/dl</li> <li>• Czynniki reumatoidalny obecny w surowicy krwi lub co najmniej jedna nadżerka stawu potwierdzona radiogramem dłoni i stóp</li> <li>• Terapia MTX ≥ 3 miesiące, stabilne dawki (12,5-25 mg/tydzień, lub w przypadku nietolerancji MTX ≥10mg/tydzień) ≥ 4 tygodni</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie przeciwciałami anti-CD4 lub antagonistami TNF-α</li> <li>• Ostre choroby zapalne inne niż RZS</li> <li>• Listerioza aktywna lub infekcje mykobakteryjne</li> <li>• Chłoniak lub białaczka w wywiadzie</li> <li>• Nowotwór (z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak w ciągu 5 lat od rozpoczęcia badania)</li> <li>• Poważne infekcje (wymagające hospitalizacji, leczenia antybiotykami doustnie na 14 dni, dożylnie na 30 dni przed rozpoczęciem badania)</li> <li>• Ciąża i karmienie piersią</li> <li>• Jakikolwiek niekontrolowany stan chorobowy</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b> Po 16. tygodniu pacjenci, którzy nie spełnili 20% kryteriów odpowiedzi ACR mogli otrzymać leczenie ratunkowe w postaci tradycyjnych LMPCh					

Kim 2007					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie fazy III, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	6 ośrodków: Korea Południowa	<u>Populacja:</u> 128 dorosłych pacjentów z RZS <u>Horyzont czasowy:</u> 24 tygodnie obserwacja podstawowa	Adalimumab 40 mg co 2 tygodnie + MTX (n=65) Placebo + MTX (n=63)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> ACR20 w 24. tygodniu</li> <li>• ACR50 i ACR70</li> <li>• Elementy ACR (TJC, SJC, ocena bólu, ocena choroby wg pacjenta, wg lekarza, CRP)</li> <li>• Poranna sztywność</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: ≥ 18 lat</li> <li>• Dorośli pacjenci z RZS wg kryteriów ACR</li> <li>• Co najmniej 6 obrzękniętych i 9 bolesnych lub bolesnych stawów na wszystkich wizytach wstępnych</li> <li>• Wcześniejsze leczenie co najmniej jednym LMPCh (innym niż MTX), ale ewentualna nieskuteczność leczenia maksymalnie 4 LMPCh</li> <li>• Terapia MTX ≥ 6 miesięcy, stabilne dawki ≥ 4 tygodni</li> <li>• Pacjenci z pozytywnym testem RT23 2TU dopuszczeni do badania pod warunkiem przyjmowania profilaktycznie izoniazydu 300 mg dziennie na co najmniej 3 tygodnie przed rozpoczęciem badania</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostre choroby zapalne inne niż RZS</li> <li>• Listerioza lub gruźlica</li> <li>• HIV, HBV, HCV</li> <li>• Zwapniałe ziarniniaki lub zajęcie opłucnej widoczne na RTG klatki piersiowej</li> </ul>		
<p><b>Komentarz:</b> Po 18. tygodniu możliwa zmiana protokołu badania u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (w warunkach próby otwartej) – pacjenci ci w 24. tygodniu byli traktowani jako pacjenci bez odpowiedzi na leczenie</p>					

van de Putte2004					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie fazy III, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	52 ośrodki: Australia, Kanada, Europa	<u>Populacja:</u> 544 dorosłych pacjentów z RZS <u>Horyzont czasowy:</u> 26 tygodni obserwacja podstawowa	Adalimumab 20 mg (n=112) co tydzień Adalimumab 20 mg (n=106) co 2 tygodnie Adalimumab 40 mg (n=103) co tydzień Adalimumab 40 mg (n=113) co 2 tygodnie Placebo (n=110)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: ACR20</li> <li>ACR50 i ACR70</li> <li>Elementy ACR (TJC, SJC, ocena bólu, ocena choroby wg pacjenta, wg lekarza, CRP)</li> <li>Odpowiedź wg kryteriów EULAR (DAS28)</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek: ≥ 18 lat</li> <li>Dorośli pacjenci z RZS wg kryteriów ACR</li> <li>Co najmniej 10 obrzękniętych i 12 bolesnych lub bolesnych stawów (w tym międzypaliczkowe) na wszystkich wizytach wstępnych</li> <li>Nieskuteczne leczenie co najmniej jednym LMPCh</li> <li>OB ≥ 28 mm/h</li> <li>CRP ≥ 20 mg/l</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Operacja stawów w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia badania</li> <li>Poważne infekcje (wymagające hospitalizacji, leczenia antybiotykami dożylnie na 30 dni przed rozpoczęciem badania)</li> <li>Kortykosteroidy domięśniowo lub dostawowo w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania</li> <li>Terapia eksperymentalna w ciągu 2 miesięcy do rozpoczęcia badania</li> <li>Leki biologiczne w ciągu 6 miesięcy do rozpoczęcia badania</li> <li>Choroby nerek lub wątroby</li> <li>Gruźlica w wywiadzie</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b> Po 8. tygodniu możliwa zmiana protokołu leczenia u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie – leczenie na ratunek – pacjenci ci traktowani byli do końca badania jako pacjenci bez odpowiedzi na leczenie; około 60-70% pacjentów otrzymywało również LMPCh					

van de Putte2003					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie fazy III, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	25 ośrodków w Europie	<u>Populacja:</u> 284 dorosłych pacjentów z RZS <u>Horyzont czasowy:</u> 12 tygodni	Adalimumab 20 mg (n=72) co tydzień Adalimumab 40 mg (n=70) co tydzień Adalimumab 80 mg (n=70) co tydzień Placebo (n=70)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> ACR20 w 12 tygodniu</li> <li>• ACR50, ACR70, TJC, SJC</li> <li>• DAS28, ESR i CRP</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: ≥ 18 lat</li> <li>• Dorośli pacjenci z RZS wg kryteriów ACR</li> <li>• Co najmniej 10 obrzękniętych i 12 bolesnych lub bolesnych stawów i OB ≥ 28 mm/h lub CRP ≥ 20 mg/l</li> <li>• Nieskuteczne leczenie co najmniej jednym LMPCh</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operacja stawów w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia badania</li> <li>• Ciężkie infekcje, wymagające hospitalizacji, na 30 dni przed rozpoczęciem badania</li> <li>• Kortykosteroidy domięśniowo lub dostawowo w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania</li> <li>• Terapia eksperymentalna w ciągu 2 miesięcy do rozpoczęcia badania</li> <li>• Leki biologiczne w ciągu 6 miesięcy do rozpoczęcia badania</li> <li>• Choroby nerek lub wątroby</li> <li>• Waga &gt; 100 kg</li> <li>• Cięża</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b> brak					

STAR					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	69 ośrodków: Stany Zjednoczone, Kanada	<u>Populacja:</u> 636 dorosłych pacjentów z RZS <u>Horyzont czasowy:</u> 24 tygodnie obserwacja podstawowa	Adalimumab 40 mg co 2 tygodnie + standardowa terapia (n=318) Placebo co 2 tygodnie + standardowa terapia (n=318)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> bezpieczeństwo</li> <li>• ACR20, ACR50, ACR70</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: ≥ 18 lat</li> <li>• Dorośli pacjenci z RZS wg kryteriów ACR &gt; 3 miesięcy</li> <li>• Co najmniej 6 obrzękniętych i 9 bolesnych lub bolesnych stawów (wyłączając dystalne stawy międzypaliczkowe)</li> <li>• Niewystarczająca odpowiedź na terapię konwencjonalną (LMPCh, kortykosteridy w niskich dawkach, NLPZ i/lub środki przeciwbólowe)</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia anti-CD4 lub leki biologiczne (antagoniści TNF- α, antagoniści receptora IL-1)</li> <li>• Ostre choroby zapalne inne niż RZS (aktywne lub w wywiadzie)</li> <li>• Listerioza aktywna lub infekcje mykobakteryjne</li> <li>• Ciężkie infekcje (wymagające hospitalizacji, leczenia antybiotykami doustnie na 14 dni, dożylnie na 30 dni przed rozpoczęciem badania)</li> <li>• Jakikolwiek niekontrolowany stan chorobowy</li> <li>• Choroby współwystępujące</li> </ul>		
<p><b>Komentarz:</b> Kryteria wykluczenia z badania autorzy określili jako: „standardowe kryteria wykluczenia w badaniach innych i-TNF u pacjentów z RZS”                  Po 12. tygodniu możliwa zmiana protokołu badania u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie – leczenie na ratunek (LMPCh lub sterydy dostawowo) – brak informacji o sposobie analizy danych dla tych pacjentów</p>					

Tabela 38 Charakterystyka populacji w poszczególnych badaniach

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów	Płeć K (%)	Stosowanie MTX (mg/t±SD/zakres)	Średni wiek (lata±SD)	Czas trwania choroby (lata±SD/zakres)	Liczba stosowanych uprzednio cLMP-CHs (średnia)	Uprzednio stosowane leczenie biologiczne
CHANGE	Adalimumab 20 mg co 2 tygodnie	87	79,3	-	58,8±12,5	10,0±7,7	≥1	-
	Adalimumab 40 mg co 2 tygodnie	91	79,1	-	56,9±10,3	9,9±7,9	≥1	-
	Adalimumab 80 mg co 2 tygodnie	87	82,8	-	54,3±10,9	9,5±8,3	≥1	-
	Placebo	87	77,0	-	53,4±12,8	8,4±8,2	≥1	-
ARMADA	Adalimumab 20 mg co 2 tygodnie +MTX	69	75,4	16,9±4,4	53,5±12,4	13,1±8,1	3,0	-
	Adalimumab 40 mg co 2 tygodnie +MTX	67	74,6	16,4±4,1	57,2±11,4	12,2±11,1	2,9	-
	Adalimumab 80 mg co 2 tygodnie +MTX	73	75,3	17,2±4,7	55,5±11,7	12,8±9,9**	3,1	-
	Placebo	62	82,3	16,5±5,0	56±10,8	11,1±8	3,0*	-
DE019	Adalimumab 20 mg co tydzień + MTX	212	75,5	16,3±4,6	87,3±10,5	11,0±9,4	2,4	-
	Adalimumab 40 mg co 2 tygodnie + MTX	207	76,3	16,7±4,5	56,1±13,5	11,0±9,2	2,4	-
	Placebo co 2 tygodnie + MTX	200	73,0	16,7±4,1	56,1±12	10,9±8,8	2,4	-
Kim 2007	Adalimumab 40 mg co 2 tygodnie + MTX	65	95,4	16,6±3,3	48,5±10,2	6,8±4,2	-	-
	Placebo + MTX	63	85,7	16,3±3,4	49,8±10,5	6,9±4,5	-	-
Van de Putte 2004	Adalimumab 20 mg co tydzień	112	72,3	-	58,4±11,8	11,3±8,6	3,6	-

Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.  
Analiza skuteczności klinicznej

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów	Płeć K (%)	Stosowanie MTX (mg/t±SD/zakres)	Średni wiek (lata±SD)	Czas trwania choroby (lata±SD/zakres)	Liczba stosowanych uprzednio cLMP-CHs (średnia)	Uprzednio stosowane leczenie biologiczne
	Adalimumab 20 mg co 2 tygodnie	106	79,2	-	53,1±12,2	9,3±6,4	3,7	-
	Adalimumab 40 mg co tydzień	103	78,6	-	51,8±11,8	11,9±8,8	3,8	-
	Adalimumab 40 mg co 2 tygodnie	113	79,6	-	52,7±13,3	10,6±6,9	3,8	-
	Placebo	110	77,3	-	53,5±13,2	11,6±9,3	3,6	-
Van de Putte 2003	Adalimumab 20 mg co tydzień	72	84,7	-	53,7±13,3	10,4±7,3	4,07	-
	Adalimumab 40 mg co tydzień	70	81,4	-	52,6±11,6	10,0±7,0	3,67	-
	Adalimumab 80 mg co tydzień	70	69,4	-	53,2±12,3	10,1±7,9	3,71	-
	Placebo	70	81,4	-	50,2±11,9	9,4±6,6	3,54	-
STAR	Adalimumab 40 mg co 2 tygodnie + standardowa terapia	318	79,6	-	55,0 (12,8)	9,3 (8,8)	1,1	-
	Placebo co 2 tygodnie + standardowa terapia	318	79,2	-	55,8 (12,4)	11,5 (9,7)	1,2	-
**n=72								

### 5.2.1.2 Etanercept


Tabela 39 Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania.

	Combe 2006	Moreland 1999	TEMPO	Weinblatt 1999	Moreland 1997
Rodzaj badania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podtyp badania wg AOTM	■	■	■	■	■
Badana interwencja (dawka, liczba pacjentów)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Porównywane interwencje (ew. dawka, liczba pacjentów)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	Combe 2006	Moreland 1999	TEMPO	Weinblatt 1999	Moreland 1997
Populacja					
Punkty końcowe					
Okres obserwacji (schemat obserwacji)					
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)					
Szczegółowy protokół leczenia					
Metody statystyczne					


	Combe 2006	Moreland 1999	TEMPO	Weinblatt 1999	Moreland 1997
Udział sponsora	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czy analiza ITT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Typ hipotezy zero- wej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Combe 2006					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomi- zowane, kontrolowane badanie kliniczne, prze- prowadzone metodą po- dwójnie ślepej próby	b.d.	<p><u>Populacja:</u> 253 pacjentów z czynnym RZS pomimo leczenia sul- fasalazyną</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 6 miesięcy</p>	<p>Etanercept 10 mg (iniekcja podskórna, 2 razy w tygodniu), n=76</p> <p>Etanercept 25 mg (iniekcja podskórna, 2 razy w tygodniu), n=78</p> <p>Placebo, n=80</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•ACR20 w 24. tygodniu</li> </ul> <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•ACR50, ACR70, DAS, HAQ, EuroQOL VAS, CRP, OB</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek ≥ 18 lat.</li> <li>• Czas trwania choroby ≤ 20 lat.</li> <li>• Aktywna choroba o początku w wieku dorosłym (klasa funkcjonalna I-III), zdefiniowana jako ≥ 6 obrzękniętych i ≥ 10 bolesnych stawów i przynajmniej jeden z następujących objawów: OB ≥ 28 mm pod koniec pierwszej godziny, stężenie białka c-reaktywnego we krwi (CRP) ≥ 20 mg/l lub sztywność poranna ≥ 45 minut.</li> <li>• Otrzymywanie stabilnych dawek sulfasalazyny (2–3 g dziennie) przez ≥ 4 miesiące przed skринingiem, bez objawów toksyczności.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otrzymywanie etanerceptu lub innych antagonistów lub leków modyfikujących przebieg choroby innych niż sulfasalazyna na 3 miesiące przed włączeniem do badania.</li> <li>• Stosowanie jakichkolwiek biologicznych leków immunosupresyjnych lub cyklofosfamidu w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem, kortykosteroidów pozajelitowo w ciągu 4 tygodni przed skринingiem.</li> <li>• Współwystępowanie istotnego schorzenia, włączając aktywne infekcje.</li> <li>• Choroby obejmujące raka, zastoinową niewydolność serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, ciężką chorobę płuc, leukopenię, choroby nerek, trombocytopenię lub choroby tkanki łącznej inne niż reumatoidalne zapalenie stawów.</li> <li>• Ciąża i karmienie piersią.</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b> brak					

Moreland 1999					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	13 ośrodków Ameryka Północna	<u>Populacja:</u> 234 pacjentów z RZS  <u>Horyzont czasowy:</u> 6 miesięcy	Etanercept 10 mg (iniekcja podskórna, 2 razy w tygodniu) n=76 Etanercept 25 mg (iniekcja podskórna, 2 razy w tygodniu) n=78 Placebo, n=80	Pierwszorzędowy: •ACR20, ACR50, w 3. i 6. miesiącu  Inne: •ACR70, HAQ, CRP, ESR, sztywność poranna, ogólna ocena aktywności choroby szacowana przez pacjenta i lekarza (VAS 0-10)	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR</li> <li>• Wiek <math>\geq 18</math></li> <li>• Przerwanie leczenia azatiopriną, metotreksatem, sulfasalazyną, penicilaminą, hydroksychlorochiną albo solami złota podawanymi doustnie bądź w iniekcji, z powodu braku skuteczności leczenia</li> <li>• Pacjenci stosujący LMPCh musieli przejść okres odstawienia leku wynoszący co najmniej 4 tygodnie, zanim rozpoczęli badanie</li> <li>• TJC <math>\geq 12</math>, SJC <math>\geq 10</math>; OB <math>\geq 28</math> mm/h albo CRP <math>\geq 20</math> mg/L, albo sztywność poranna trwająca co najmniej 45 min.</li> <li>• Pacjenci mogli przyjmować stałe dawki kortykosteroidów (równoważne lub mniejsze niż 10 mg prednizonu) i NLPZ (dawki nie mogły przekraczać dawek zalecanych przez producenta); pacjenci mogli przyjmować leki przeciwbólowe z</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom aminotransferazy <math>&gt; 2</math> razy przekraczający normę, hemoglobina <math>&lt; 85</math> g/dL, płytki krwi <math>&lt; 125\ 000/\text{mm}^3</math>, leukocyty <math>&lt; 3500/\text{mm}^3</math>; poziom kreatyniny <math>&gt; 176,8\ \mu\text{mol/L}</math> (2 mg/dL)</li> </ul>		

wyjątkiem 24 godz. przed wykonaniem oceny stawów; pacjenci przyjmujący kortykosteroidy podawane dostawowo musieli odstawić leki na co najmniej 4 tyg. przed włączeniem do badania	
<b>Komentarz:</b> pacjenci nie otrzymywali LMPCh	

Weinblatt 1999					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Brak informacji o lokalizacji badania	<p><u>Populacja:</u> 89 pacjentów z RZS w wieku <math>\geq 18</math> lat</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 24 tygodnie (obserwacja podstawowa)</p>	<p>Etanercept 25 mg (iniekcja podskórna, 2 razy w tygodniu) + metotreksat (12,5-25 mg/tydzień), n=59</p> <p>Placebo + metotreksat, n=30</p>	<p>Pierwszorzędowy: •ACR20 w 24. tygodniu</p> <p>Inne: •ACR50, ACR70</p>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR</li> <li>• Wiek <math>\geq 18</math></li> <li>• SJC <math>\geq 6</math> i TJC <math>\geq 6</math> w czasie włączenia do badania</li> <li>• Wszyscy pacjenci włączeni do badania przed otrzymaniem pierwszej dawki etanerceptu otrzymywali metotreksat przez co najmniej 6 miesięcy (15-25 mg/tydz. albo 10 mg/tydz., jeśli pacjent nie tolerował wyższych dawek, dawka nie mogła ulec zmianie w czasie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania); wszyscy pacjenci przyjmowali metotreksat przez cały okres badania</li> <li>• Przerwanie przyjmowania sulfasalazyny, hydroksychlorochiny na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania, LMPCh (innych niż metotreksat) na co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania; pacjenci mogli przyjmować NLPZ, prednizon (<math>\leq 10</math> mg/dzień) tylko w stałych dawkach przez co najmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem i w czasie badania</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Płytki krwi <math>&lt; 125\ 000/\text{cm}^{-3}</math>, leukocyty <math>&lt; 3500/\text{cm}^{-3}</math>, poziom kreatyniny <math>&gt; 2</math> mg/dL; poziom ALT i ASP przekraczający poziom normy więcej niż 1,2 x; hemoglobina <math>&lt; 8,5</math> g/dL; niestabilny poziom hemoglobiny w czasie 6 miesięcy u pacjentów z hemoglobiną <math>&lt; 10</math> g/dL;</li> <li>• Pozytywny wynik testu HBsAg i HCAb</li> </ul>		

<b>Komentarz:</b> brak					
<b>TEMPO</b>					
<b>Metoda badania</b>	<b>Lokalizacja</b>	<b>Populacja /horyzont czasowy</b>	<b>Interwencje</b>	<b>Punkty końcowe</b>	<b>Ocena jakości badania</b>
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	88 ośrodków: Australia, Austria, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Izrael, Włochy, Holandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Rumunia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania	<p><u>Populacja:</u> 686* pacjentów z RZS w wieku ≥ 18 lat</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 52 tygodnie (obserwacja podstawowa)</p>	<p>Etanercept 25 mg (iniekcja podskórna, 2 razy w tygodniu) + placebo, n=223</p> <p>Etanercept 25 mg (iniekcja podskórna, 2 razy w tygodniu) + metotreksat (7,5mg/tydzień), n=231</p> <p>Placebo + metotreksat (7,5mg/tydzień), n=228</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•ACR-N (skala numeryczna odpowiedzi ACR) – AUC średniego % poprawy w 24. tygodniu</li> </ul> <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•ACR20, ACR50, ACR70</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR od co najmniej 6 miesięcy do 20 lat</li> <li>• Wiek ≥ 18</li> <li>• SJC ≥ 10i TJC ≥ 12 od co najmniej 3 miesięcy i spełnione co najmniej jedno z kryteriów: OB ≥ 28 mm/h, CRP ≥ 20 mg/L albo sztywność poranna trwająca co najmniej 45 minut</li> <li>• Niezadowolająca odpowiedź na leczenie LMPCh innymi niż metotreksat</li> <li>• Pacjenci stosujący metotreksat musieli odstawić leczenie na co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, u których wcześniejsze stosowanie metotreksatu powodowało działania niepożądane lub nie dawało efektu terapeutycznego</li> <li>• Wcześniejsze stosowanie etanerceptu lub innego inhibitora TNF</li> <li>• Stosowanie immunosupresantów w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, stosowanie leków biologicznych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, stosowanie innych LMPCh lub kortykosteroidów podawanych w iniekcji w ciągu 4 tygodni przed podaniem badanego leku</li> <li>• Inna niż RZS choroba bądź infekcja</li> </ul>		
<p><b>Komentarz:</b> Randomizacji poddano 686 pacjentów, w analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono 682 pacjentów. Pacjentom, u których ocena wyniku SJC albo TJC nie ulegała poprawie zwiększano dawkę metotreksatu do 20 mg/tydz.</p>					

Moreland 1997					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	b.d.	<p><u>Populacja:</u> pacjentów z RZS w wieku <math>\geq 18</math> lat</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 52 tygodnie (obserwacja podstawowa)</p>	<p>Etanercept 0,25 mg na m<sup>2</sup> powierzchni ciała, n=46</p> <p>Etanercept 2 mg na m<sup>2</sup> powierzchni ciała, n=46</p> <p>Etanercept 16 mg na m<sup>2</sup> powierzchni ciała, n=44</p> <p>Placebo, n=44</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba obrzękniętych stawów</li> <li>• Liczba bolesnych stawów</li> <li>• Szttywność poranna</li> <li>• VAS</li> <li>• HAQ</li> <li>• OB, CRP</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• Spełnienie kryteriów American Rheumatism Association for rheumatoid arthritis</li> <li>• Klasa funkcjonalna I, II, lub III wg American College of Rheumatology</li> <li>• Niepowodzenie leczenia od jednego do czterech z następujących LMPCh: hydroksychlorokiną, solami złota w postaci doustnej lub parenteralnej, metotreksatem, azatiopryną, penicylaminą i sulfasalazyną</li> <li>• Stopień aktywności choroby: 10 lub więcej obrzękniętych stawów, 12 lub więcej bolesnych stawów, jedno z dwóch kryteriów: OB co najmniej 28 mm/h lub CRP większe niż 2,0 mg/dL, lub poranna sztywność przez co najmniej 45 minut</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie którymś z następujących LMPCh: hydroksychlorokiną, metotreksatem, azatiopryną, penicylaminą i sulfasalazyną, na 4 tygodnie przed włączeniem do badania</li> </ul>		



<ul style="list-style-type: none"><li>• Stosowanie skutecznej antykoncepcji</li><li>• Negatywny wynik testu ciążowego</li></ul>	
<b>Komentarz: brak</b>	

Tabela 40 Charakterystyka populacji w poszczególnych badaniach.

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów	Płeć K (%)	Stosowanie MTX (mg/t±SD/zakres)	Średni wiek (lata±SD)	Czas trwania choroby (lata±SD/zakres)	Liczba stosowanych uprzednio cLMPCHs	Uprzednio stosowane leczenie biologiczne
Combe 2006	Etanercept 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu	103	81,0 (78,6)		51,3 (13,5)	7,1 (5,2)		
	Etanercept 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu + sulfasalazyna w tabletkach (2 g, 2,5 g lub 3 g dziennie)	101	81,0 (80,2)		50,6 (12,3)	6,5 (5,1)		
	Sulfasalazyna w tabletkach (2 g, 2,5 g lub 3 g dziennie)	50	41,0 (82,0)		53,3 (12,8)	5,6 (4,4)		
Moreland 1999	Etanercept 10 mg (iniekcja podskórna, 2 razy w tygodniu)	76	64 (84)		53	13	3,4	
	Etanercept 25 mg (iniekcja podskórna, 2 razy w tygodniu)	78	58 (74)		53	11	3,3	
	Placebo	80	61 (76)		51	12	3,0	
TEMPO	Etanercept 25 mg (iniekcja podskórna, 2 razy w tygodniu) + placebo	223						
	Etanercept 25 mg (iniekcja podskórna, 2 razy w tygodniu) + metotreksat (7,5mg/tydzień)	231	171 (74,03)		52,5 (12,4)	6,8 (5,4)	-	
	Placebo + metotreksat (7,5mg/tydzień)	228	180 (78,95)		53 (12,8)	6,8 (5,5)	-	

Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.  
 Analiza skuteczności klinicznej

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów	Płeć K (%)	Stosowanie MTX (mg/t±SD/zakres)	Średni wiek (lata±SD)	Czas trwania choroby (lata±SD/zakres)	Liczba stosowanych uprzednio cLMPCHs	Uprzednio stosowane leczenie biologiczne
Weinblatt 1999	Etanercept 25 mg (iniekcja podskórna, 2 razy w tygodniu) + metotreksat (12,5-25 mg/tydzień)	59	53 (90)		48	13	5	
	Placebo + metotreksat	30	22 (73)		53	13	6	
Moreland 1997	Etanercept 0,25 mg na m <sup>2</sup> powierzchni ciała	46	(70)		54	< 2 lat: 7% 2-5 lat: 17% > 5 lat: 76%		
	Etanercept 2 mg na m <sup>2</sup> powierzchni ciała	46	(61)		52	< 2 lat: 4% 2-5 lat: 15% > 5 lat: 80%		
	Etanercept 16 mg na m <sup>2</sup> powierzchni ciała	44	(82)		52	< 2 lat: 4% 2-5 lat: 16% > 5 lat: 80%		
	Placebo	44	(82)		55	< 2 lat: 11% 2-5 lat: 18% > 5 lat: 71%		

### 5.2.1.3 Infliksymab

Tabela 41 Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania

	Maini 1998	ATTRACT	START	Zhang 2006	ATTEST
Rodzaj badania	■	■	■	■	■
Podtyp badania wg AOTM	■	■	■	■	■
Badana interwencja (dawka, liczba pacjentów)	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Porównywane interwencje (ew. dawka, liczba pacjentów)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████

	Maini 1998	ATTRACT	START	Zhang 2006	ATTEST
Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Punkty końcowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Maini 1998	ATTRACT	START	Zhang 2006	ATTEST
Okres obserwacji (schemat obserwacji)					
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)					
Szczegółowy protokół leczenia					
Metody statystyczne					
Udział sponsora					
Czy analiza ITT					
Typ hipotezy zerowej					








	Abe 2006	Taylor 2004
Okres obserwacji (schemat obserwacji)	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	[REDACTED]	[REDACTED]
Szczegółowy protokół leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Metody statystyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział sponsora	[REDACTED]	[REDACTED]
Czy analiza ITT	[REDACTED]	[REDACTED]
Typ hipotezy zerowej	[REDACTED]	[REDACTED]



Maini 1998					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Europa, 6 ośrodków	Pacjenci z RZS, w aktywnej fazie choroby, leczeni MTX przez co najmniej 3 miesiące poprzedzające rozpoczęcie badania  okres obserwacji: 26 tyg. wizyty kontrolne: 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 i 26 tyg.	podanie w 0, 2, 6, 10 i 14 tyg. N=101 P+MTX (n=14) IFX 1 mg/kg + MTX (n=14) IFX 1 mg/kg + P (n=15) IFX 3 mg/kg + MTX (n=15) IFX 3 mg/kg + P (n=14) IFX 10 mg/kg + MTX (n=14) IFX 10 mg/kg + P (n=15) (MTX w dawce 7,5 mg/t)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>czas trwania odpowiedzi klinicznej zgodnej z kryteriami Paulus 20</u></li> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią na leczenia zgodnie z kryteriami Paulus 20 i Paulus 50</li> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią na leczenia zgodnie z kryteriami ACR20</li> <li>• odsetek chorych z częściową odpowiedzią</li> <li>• zmiana liczby bolesnych stawów</li> <li>• zmiana liczby obrzękniętych stawów</li> <li>• zmiana oceny stanu ogólnego pacjenta, oceny dolegliwości bólowych, stanu niesprawności w skali HAQ</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px;"></div>
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli pacjenci z RZS w aktywnej fazie choroby, pomimo przyjmowania <math>\geq 6</math> mcg MTX w dawce 7,5 – 15 mg/tyg.</li> <li>• nie stosowanie LMPCHs, innych niż MTX <math>\geq 4</math> tyg. przed wizytą kwalifikacyjną</li> <li>• <math>\geq 6</math> obrzękniętych stawów (spośród uwzględnianych 66)</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• przyjmowanie prednizolonu <math>&gt;7,5</math> mg/d</li> <li>• wcześniejsze stosowanie leków biologicznych</li> <li>• przewlekłe zakażenie, ciężkie zakażenie, choroba nowotworowa w wywiadzie</li> <li>• nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: Hb <math>&lt;8,5</math> g/dl, WBC <math>&lt;3,5 \times 10^9/l</math>,</li> </ul>		


<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 2</math> kryteriów z poniższych:<ul style="list-style-type: none"><li>○ - minimum 6 bolesnych stawów (spośród 68 uwzględnianych)</li><li>○ - <math>\geq 45</math> min porannej sztywności stawów</li><li>○ - OB <math>\geq 28</math> mm/h</li><li>○ - CRP <math>\geq 15</math> mg/l</li></ul></li></ul>	stężenie kreatyniny $>150$ $\mu\text{mol/l}$ , aktywność transaminaz $>1,25$ razy dla normy, aktywność fosfatazy alkalicznej $>2$ wartości przyjętych dla normy
<b>Komentarz:</b> Stała dawka MTX 7,5 mg/t.	






ATTRACT					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Ameryka Płn., Europa, 34 ośrodki	Pacjenci z RZS, w aktywnej fazie choroby, pomimo co najmniej 3 miesięcy leczenia MTX  okres obserwacji: 30/54/102 tyg. wizyty kontrolne: (0, 2 i co 4 tyg.)	podanie w 0, 2, 6, a następnie co 4 lub 8 tyg. <b>N=428</b> P + MTX (n=88) IFX 3 mg/kg co 4 tyg. + MTX (n=86) IFX 3 mg/kg co 8 tyg. + MTX (n=86) IFX 10 mg/kg co 4 tyg. + MTX (n=87) IFX 10 mg/kg co 8 tyg. + MTX (n=81) (MTX w dawce $\geq 12,5$ mg/t)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20</u></li> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70</li> <li>• zmiana liczby bolesnych stawów</li> <li>• zmiana liczby obrzękniętych stawów</li> <li>• zmiana oceny stanu ogólnego, oceny dolegliwości bólowych, stanu niesprawności w skali HAQ</li> <li>• ocena jakości życia kwestionariuszem SF-36</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>	    
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli pacjenci z RZS w aktywnej fazie choroby, pomimo przyjmowania <math>\geq 3</math> m-cy MTX <math>\geq 12,5</math> mg/tyg.)</li> <li>• stałe dawki MTX i kwasu foliowego w ciągu <math>&gt;4</math> tyg. przed rozpoczęciem badania</li> <li>• <math>\geq 6</math> obrzękniętych stawów</li> <li>• <math>\geq 2</math> kryteriów z poniższych:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 6</math> bolesnych stawów</li> <li>- <math>\geq 45</math> min porannej sztywności stawów</li> <li>- OB <math>\geq 28</math> mm/h</li> <li>- CRP <math>\geq 2</math> mg/dl</li> </ul> </li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• przyjmowanie <math>&gt;10</math> mg/d ekwiwalentu prednizolonu lub innych niż doustnych postaci glikokortykosteroidów</li> <li>• znacznie obniżenie sprawności ogólnej</li> <li>• stany zapalne, ciężkie zakażenia, w tym zakażenie protezy stawu w ciągu ostatnich 5 lat</li> <li>• stosowanie LMPCHS innych niż MTX <math>&lt;4</math> tyg., przed wizytą kwalifikacyjną</li> <li>• choroba nowotworowa w wywiadzie, z wyłączeniem raka podstawnokomórkowego skóry</li> <li>• inne choroby mogące wpływać na przebieg badania</li> </ul>		

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>stałe dawki glikokortykosteroidów doustnych (&lt;10 mg/d ekwiwalentu prednizolonu) i niesteroidowych leków przeciwzapalnych w okresie &gt;4 tyg. przed wizytą kwalifikacyjną</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: Hb &lt;5,3 mmol/l, WBC &lt;3,5x10<sup>9</sup>/l, neutrofile &lt;1,5x10<sup>9</sup>/l, PLT &lt;100x10<sup>9</sup>/l, stężenie kreatyniny &gt;150 μmol/l, aktywność transaminaz i fosfatazy alkalicznej &gt;2 wartości przyjętych dla normy</li></ul> |
|--|---|

**Komentarz**





Kontynuacja leczenia MTX.

START					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Brak danych o liczbie ośrodków, wieloośrodkowe	Pacjenci z RZS, w aktywnej fazie choroby, pomimo co najmniej 3 miesięcy leczenia MTX  okres obserwacji: 54 tyg. wizyty kontrolne: (0, 2, 6, 14, 22, 26, 30, 38, 46, 54 tyg.)	podanie w 0, 2, 6, 10 i 14 tyg. <b>N=1 084</b> P + MTX (n=363) IFX 3 mg/kg + MTX (n=360) IFX 10 mg/kg + MTX (n=361)  (średnia dawka MTX 15 mg/t)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>działania niepożądane</u></li> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70</li> <li>• zmiana liczby bolesnych stawów</li> <li>• zmiana liczby obrzękniętych stawów</li> <li>• zmiana aktywności choroby w skali DAS28</li> </ul>	
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli pacjenci z RZS w aktywnej fazie choroby, pomimo przyjmowania MTX</li> <li>• ≥6 obrzękniętych stawów</li> <li>• ≥6 bolesnych stawów</li> <li>• bez ograniczeń w stosowaniu LMPCHs w tym: chlorochiny, azatiopryny, penicylaminy, soli złota w postaci doustnej lub domięśniowej, hydroksychlorochiny, sulfasalazyny, leflunomidu, cyklosporyny (w dawce poniżej 5 mg/kg), glikokortykosteroidów doustnych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie zakażenia (w tym HIV, gruźlica, zakażenia oportunistyczne)</li> <li>• choroba nowotworowa w wywiadzie</li> <li>• niewydolność serca</li> <li>• stosowanie leczenia biologicznego</li> </ul>		
Komentarz					
Kontynuacja dotychczasowego leczenia LMPCHs.					

Zhang 2006					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Chiny, 5 ośrodków	Pacjenci z RZS, w aktywnej fazie choroby, leczeni MTX przez co najmniej 3 miesiące poprzedzające rozpoczęcie badania - populacja azjatycka (Chiny)  okres obserwacji: 14 tyg. wizyty kontrolne: 0, 2, 6, 14 i 18 tyg.	podanie w 0, 2, 6 i 14 tyg. <b>N=173</b> P+ MTX (n=86) IFX 3 mg/kg + MTX (n=87) (MTX w dawce 7,5-20 mg/t)	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20</li> <li>odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70</li> <li>ocena stanu niesprawności w skali HAQ</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>	    
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci z RZS w aktywnej fazie choroby, pomimo przyjmowania MTX &gt;3 m-cy</li> <li>stałe dawki MTX w ciągu &gt;4 tyg. przed rozpoczęciem badania (7,5-20 mg/t)</li> <li>≥3 obrzękniętych stawów</li> <li>≥8 bolesnych stawów</li> <li>≥2 kryteriów z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>≥45 min porannej sztywności stawów</li> <li>OB ≥28 mm/h</li> <li>CRP ≥1,5-razy powyżej normy</li> </ul> </li> <li>stałe dawki glikokortykosteroidów doustnych (&lt;10 mg/d ekwiwalentu prednizolonu) w ciągu &gt;4 tyg. przed rozpoczęciem badania</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie LMPCHs innych niż MTX w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania</li> <li>stosowanie talidomidu lub antagonistów TNF &lt;3 m-cy przed rozpoczęciem badania</li> <li>ciężkie zakażenia (w tym gruźlica, HIV), zakażenia oportunistyczne</li> <li>choroba nowotworowa w wywiadzie</li> <li>niewydolność serca, choroby demielinizacyjne</li> <li>nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: Hb &lt;85 g/l, WBC &lt;4x10<sup>9</sup>/l, neutrofile &lt;1,5x10<sup>9</sup>/l, PLT &lt;100x10<sup>9</sup>/l, stężenie kreatyniny &gt;120 μmol/l, aktywność transaminaz i fosfatazy alkalicznej &gt;1,5 wartości przyjętych dla normy</li> </ul>		
Komentarz					
Badanie w populacja azjatyckiej (Chiny).					

ATTEST 2007					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Ameryka Płn. i Pd., Europa (m.in. Hiszpania, Polska), Australia, Afryka	pacjenci z RZS, w aktywnej fazie choroby, leczeni MTX przez co najmniej 3 miesiące poprzedzające rozpoczęcie badania  okres obserwacji: placebo – 197 dni IFX, abatacept – 365 dni  wizyty kontrolne: w momencie podania aktywnego leczenia	<b>N=431</b> • Abatacept + MTX (n=156) podanie w 0, 2, 4, a następnie co 4 tyg.: <60 kg mc. – 500 mg 60–100 kg mc. – 750 mg >100 kg mc. – 1 000 mg podanie w 0, 2, 6, 12, a następnie co 8 tyg. • IFX 3 mg + MTX (n=165) • Placebo + MTX (n=110) (MTX w dawce >15 mg/t, od 198–365 dnia badania do 25 mg/t)	• <u>zmiana aktywności choroby w skali DAS28</u> • odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70 • działanie niepożądane • ocena stanu nie-sprawności w skali HAQ • ocena jakości życia kwestionariuszem SF-36	██████████ ██████████ ██████████ ██████████
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci z RZS w aktywnej fazie choroby, pomimo przyjmowania MTX <math>\geq 3</math> m-cy <math>\geq 15</math> mg/t.</li> <li>stałe dawki MTX w ciągu &gt;4 tyg. przed rozpoczęciem badania</li> <li>przerwanie stosowanie LMPCHs innych niż MTX w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania</li> <li><math>\geq 10</math> obrzękniętych stawów</li> <li><math>\geq 12</math> bolesnych stawów</li> <li>CRP <math>\geq 1</math> mg/l</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze stosowanie IFX lub abataceptu</li> <li>pozytywny wynik badania przesiewowego w kierunku gruźlicy</li> </ul>		
Komentarz					
Przejsięcie pacjentów z grupy placebo do abataceptu po 197 dniach badania z zachowaniem zaślepienia.					

Tabela 42. Krytyczna ocena badania – Abe 2006.

Abe 2006					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Japonia, wieloośrodkowe	Pacjenci z RZS, w aktywnej fazie choroby, leczeni MTX przez co najmniej 3 miesiące poprzedzające rozpoczęcie badania – populacja azjatycka (Japonia)  okres obserwacji: 14 tyg. wizyty kontrolne: 0, 2, 6, 10 i 14 tyg.	podanie w 0, 2, 6 tyg. <b>N=147</b> P + MTX (n=47) IFX 3 mg/kg + MTX (n=49) IFX 10 mg/kg + MTX (n=51) (MTX w dawce >6 mg/t)	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20</li> <li>odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70</li> <li>działanie niepożądane</li> </ul>	   
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci z RZS w aktywnej fazie choroby, pomimo przyjmowania MTX &gt;6 mg/tyg.</li> <li>stałe dawki MTX w ciągu &gt;4 tyg. przed rozpoczęciem badania</li> <li>≥6 obrzękniętych stawów (spośród uwzględnianych 66)</li> <li>≥2 kryteriów z poniższych:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>≥6 bolesnych stawów (spośród 68 uwzględnianych)</li> <li>≥45 min. porannej sztywności stawów</li> <li>OB ≥28 mm/h</li> <li>CRP ≥20 mg/l</li> </ul> </li> <li>stałe dawki glikokortykosteroidów doustnych (&lt;10 mg/d ekwiwalentu prednizolonu) w ciągu &gt;4 tyg. przed rozpoczęciem badania</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie LMPCHs innych niż MTX</li> <li>stosowanie glikokortykosteroidów w postaci innej niż doustna</li> <li>wydolność czynnościowa wg Steinbrockera stopnia IV</li> <li>obecności innych chorób układowych (poza zespołem Sjögrena)</li> <li>ciężkie zakażenia (w tym gruźlica, HIV), zakażenia oportunistyczne</li> <li>choroba nowotworowa w wywiadzie</li> <li>nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: Hb &lt;8,5 g/dl, WBC &lt;3,5x10<sup>9</sup>/l, neutrofile &lt;1,5x10<sup>9</sup>/l, PLT &lt;100x10<sup>9</sup>/l, stężenie kreatyniny &gt;150 μmol/l, aktywność transaminaz i fosfatazy alkalicznej &gt;2 wartości przyjętych dla normy</li> </ul>		
Komentarz					
Badanie w populacja azjatyckiej.					



Taylor 2004					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, jednośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wielka Brytania, 1 ośrodek	Pacjenci z RZS we wczesnej fazie choroby, leczeni MTX  okres obserwacji: 54 tyg. wizyty kontrolne: 0, 2, 6, a następnie co 8 tyg. do 54 tyg.	podanie w 0, 2, 6, a następnie co 8 tyg. <b>N=24</b> P + MTX (n=12) IFX 5 mg/kg co 8 tyg. + MTX (n=12) MTX w dawce 12,5-17,5 mg/t	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena radiologiczna i ultrasonograficzna uszkodzeń stawów</li> <li>odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70</li> <li>zmiana liczby bolesnych stawów</li> <li>zmiana liczby obrzękniętych stawów</li> <li>zmiana aktywności choroby w skali DAS28</li> <li>zmiana oceny stanu ogólnego pacjenta</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div>
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci z RZS w aktywnej fazie choroby, pomimo przyjmowania MTX &gt;8 tyg. w dawce 12,5-17,5 mg/t.</li> <li>stałe dawki MTX i kwasu foliowego w ciągu &gt;4 tyg. przed rozpoczęciem badania</li> <li>≥2 obrzękniętych stawów śródrečno-palcowych</li> <li>obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy</li> <li>≥1 nadżerki stawu śródrečno-palcowego, widocznej na klasycznym zdjęciu rentgenowskim lub ≥2 nadżerek stawów śródrečno-palcowych w badaniu ultrasonograficznym, zdefiniowanych jako złamanie warstwy korowej kości z nieregularnym obrysem</li> <li>stałe dawki glikokortykosteroidów doustnych (&lt;10 mg/d ekwiwalentu prednizolonu) w ciągu &gt;4 tyg. przed rozpoczęciem badania</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: Hb &lt;8,5 g/dl, WBC &lt;3,5x10<sup>9</sup>/l, neutrofile &lt;1,5x10<sup>9</sup>/l, PLT &lt;100x10<sup>9</sup>/l, stężenie kreatyniny &gt;150 μmol/l, aktywność transaminaz &gt;2 wartości przyjętych dla normy</li> </ul>	
Komentarz					
Wczesna postać RZS. Możliwość modyfikacji dawkowania MTX do 25 mg/t.					

Tabela 43 Charakterystyka populacji w poszczególnych badaniach

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów	Płeć K (%)	Stosowanie MTX (mg/t±SD/zakres)	Średni wiek (lata±SD)	Czas trwania choroby (lata±SD/zakres)	Liczba stosowanych uprzednio cLMPCHs (średnia)	Uprzednio stosowane leczenie biologiczne
Maini 1998	MTX + P	14	71	15*	48,8±12,3	7,6±4,0	2	bd
	MTX + IFX 1 mg/kg	14	71	9*	53,6±14,0	14,3±12,1	2	bd
	P + IFX 1 mg/kg	15	73	10*	48,7±13,9	7,6±6,0	3	bd
	MTX + IFX 3 mg/kg	15	67	10*	58,9±10,0	12,1±9,0	2	bd
	P + IFX 3 mg/kg	14	86	10*	47,0±15,0	7,8±4,3	2,5	bd
	MTX + IFX 10 mg/kg	14	79	10*	50,4±13,4	11,1±7,4	2	bd
	P + IFX 10 mg/kg	15	69	13*	56,3±9,1	9,7±7,4	2	bd
ATTRACT	MTX + P	88	80	16±4	51±12	11±8	2,5	-
	MTX + IFX 3 mg/kg co 8 tyg.	86	81	16±4	54±11	10±8	2,8	bd
	MTX + IFX 3 mg/kg co 4 tyg.	86	77	16±4	52±13	9±8	2,6	bd
	MTX + IFX 10 mg/kg co 8 tyg.	87	77	16±3	54±12	11±9	2,5	bd
	MTX + IFX 10 mg/kg co 4 tyg.	81	73	17±4	52±11	12±9	2,5	bd
START	MTX + P	363	83	15 (10-15)	52 (44-61)	8,4 (4-15)	bd	-
	MTX + IFX 3 mg/kg	360	80	15 (10-18)	53 (45-61)	7,8 (3-15)	bd	-
	MTX + IFX 10 mg/kg	361	78	15 (10-18)	52 (43-60)	6,3 (3-14)	bd	-
Zhang	MTX + P	86	73	bd	48,9±8,0	96,0±74,6	jakikolwiek: 64%	-

Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.  
 Analiza skuteczności klinicznej

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów	Płeć K (%)	Stosowanie MTX (mg/t±SD/zakres)	Średni wiek (lata±SD)	Czas trwania choroby (lata±SD/zakres)	Liczba stosowanych uprzednio cLMPCHs (średnia)	Uprzednio stosowane leczenie biologiczne
2006	MTX + IFX 3 mg/kg	87	74	bd	47,9±10,1	85,6±74,0	55%	-
ATTEST	MTX + P	156	83	16,5±3,7	49,0±12,5	7,9±8,5	bd	-
	MTX + Abatacept	110	87	16,6±3,7	49,4±11,5	8,4±8,6	bd	-
	MTX + IFX 3 mg/kg	165	82	16,3±3,6	49,1±12,0	7,3±6,2	bd	-
Taylor 2004	MTX + P	12	83	14,8±2,6	51,4±14,0	1,64±0,63	bd	bd
	MTX + IFX 5 mg/kg	12	67	15,0±1,8	55,2±11,8	1,33±0,64	bd	bd
Abe 2006 - po 14 tygodniach	MTX + P	47	75	7	55,1±7,6	7,5±5,0	bez LMPCHS, innych niż MTX	bd
	MTX + IFX 3 mg/kg	49	82	7	55,2±10,9	9,1±7,4		
	MTX + IFX 10 mg/kg	51	78	7	56,8±10,5	7,1±5,1		
*dawka maksymalna w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania								

### 5.2.1.4 Rytuksymab

Tabela 44 Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania.


	Edwards 2004, Strand 2006	DANCER	REFLEX
Rodzaj badania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podtyp badania wg AOTM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Badana interwencja (dawka, liczba pacjentów)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Porównywane interwencje (ew. dawka, liczba pacjentów)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Edwards 2004, Strand 2006	DANCER	REFLEX
Punkty końcowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Okres obserwacji (schemat obserwacji)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szczegółowy protokół leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Metody statystyczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział sponsora	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czy analiza ITT?	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Typ hipotezy zerowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

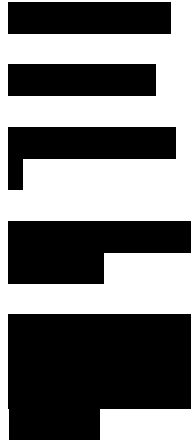
Tabela 45 Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania


	<b>SERENE (Emery 2010, Lal 2011)</b>	<b>Breedveld 2007</b>
Rodzaj badania	[REDACTED]	[REDACTED]
Podtyp badania wg AOTM	[REDACTED]	[REDACTED]
Badana interwencja (dawka, liczba pacjentów)	[REDACTED]	[REDACTED]
Porównywane interwencje (ew. dawka, liczba pacjentów)	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]
Punkty końcowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Okres obserwacji (schemat obserwacji)	[REDACTED]	[REDACTED]

	SERENE (Emery 2010, Lal 2011)	Breedveld 2007
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	██████████ ████████████████████ ████████████████████	██████████ ██████████ ████████████████████ ████████████████████
Szczegółowy protokół leczenia	████	████
Metody statystyczne	████████	████████
Udział sponsora	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	████
Czy analiza ITT	████	████
Typ hipotezy zerowej	████	████

Edwards 2004					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	26 ośrodków w 11 krajach (Australia, Kanada, Izrael, Europa)	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci z aktywną postacią RZS pomimo stosowania metotreksatu w dawce co najmniej 10 mg/tydz.</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> Faza właściwa: 48 tyg. Faza przedłużona: do 2 lat</p>	<p>Rytuksymab i.v. w dawce 1 000 mg w dniu 1. i 15., N=40</p> <p>Rytuksymab + cyklofosfamid i.v. w dawce 750 mg w dniu 3. i 17., N=41</p> <p>Rytuksymab + metotreksat w dawce co najmniej 10 mg/tydz., N=40</p> <p>Placebo + metotreksat w dawce co najmniej 10 mg/tydz., N=40</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> odsetek pacjentów z 50% poprawą wg kryteriów ACR w 24. tyg. badania;</li> <li>• Odsetek pacjentów z 20% i 70% poprawą wg ACR w 24. tyg.;</li> <li>• Zmiana w 24. tyg. badania w odniesieniu do wartości wyjściowej oceny aktywności choroby wg DAS28</li> <li>• Odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR;</li> <li>• Działania niepożądane.</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 21</math> lat;</li> <li>• zdiagnozowane RZS wg kryteriów American Rheumatism Association;</li> <li>• czynna choroba mimo przyjmowania metotreksatu w dawce co najmniej 10 mg/tydz. (zdefiniowana jako obecność <math>\geq 8</math> obrzękniętych i <math>\geq 8</math> bolesnych stawów oraz co najmniej dwóch z następujących objawów: stężenie białka C-reaktywnego <math>\geq 15</math> mg/l, OB <math>\geq 28</math> mm/h lub poranna sztywność trwająca dłużej niż 45 minut);</li> <li>• stężenie czynnika reumatoidalnego <math>\geq 20</math> IU/ml.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• choroby reumatyczne o podłożu autoimmunologicznym inne niż RZS (z wyjątkiem wtórnego zespołu Sjogrena);</li> <li>• IV klasa czynnościowa choroby wg klasyfikacji ACR;</li> <li>• reumatoidalne zapalenie naczyń krwionośnych; powikłania systemowe towarzyszące RZS; syndrom przewlekłego zmęczenia, ciężkie i niekontrolowane choroby współtowarzyszące;</li> <li>• czynne infekcje, klinicznie istotne nawracające infekcje lub nawracające zakażenia bakteryjne w wywiadzie;</li> <li>• pierwotny lub wtórny niedobór odporności;</li> <li>• nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry).</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b> Faza przedłużona badania (do 2 lat) została opisana w badaniu Strand 2006.					




DANCER					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją i placebo jako grupą kontrolną, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	bd	<p><u>Populacja:</u>                      Pacjenci z aktywną postacią RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie LMPCH innymi niż metotreksat i leki biologiczne, nieskutecznie leczeni MTX</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u>                      24 tyg.</p>	Rytuksymab 1 000 mg w dniu 1. i 15. + metotreksat w dawce 10–25 mg/tydz., N=192 Rytuksymab 500 mg w dniu 1. i 15. + metotreksat w dawce 10–25 mg/tydz., N=124 Placebo + metotreksat w dawce 10-25 mg/tydz., N=149	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów RF(+), którzy osiągnęli 20% poprawę wg kryteriów ACR w 24. tyg. badania;</li> <li>Odsetek pacjentów z 50% i 70% poprawą wg ACR w 24. tyg.;</li> <li>Zmiana oceny aktywności choroby wg DAS28; odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR; ocena poszczególnych kryteriów poprawy wg ACR;</li> <li>Ocena objawów choroby wg skali FACIT-F; ocena stopnia niepełnosprawności w skali HAQ-DI;</li> <li>Działania niepożądane.</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-80 lat;</li> <li>umiarkowana lub ciężka postać RZS wg kryteriów American Rheumatism Association zdiagnozowana co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>czynna choroba mimo przyjmowania metotreksatu w dawce 10-25 mg/tydz. przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją, a w ciągu ostatnich 4 tyg. w stałej dawce;</li> <li>niepowodzenie wcześniejszego leczenia (brak lub utrata odpowiedzi na leczenie 1-5 LMPCH innymi niż MTX i/lub lekami biologicznymi).</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>powikłania systemowe towarzyszące RZS;</li> <li>inne znaczące choroby współtowarzyszące lub nieprawidłowości laboratoryjne;</li> <li>ciężka alergia lub reakcja anafilaktyczna na ludzkie lub mysie przeciwciała monoklonalne;</li> <li>wcześniejsze leczenie rytuksymabem lub lekiem o podobnym mechanizmie działania;</li> <li>klinicznie istotne nawracające infekcje.</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b> Faza przedłużona badania (do 2 lat) została opisana w badaniu Strand 2006.					

REFLEX					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją i placebo jako grupą kontrolną, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	114 ośrodków w USA, Europie, Kanadzie i Izraelu	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci z ciężką postacią RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> Faza właściwa: 24 tyg. Faza przedłużona (otwarta): do 2 lat</p>	<p>Rytuksymab 1 000 mg w dniu 1. i 15. + metotreksat w dawce 10-25 mg/tydz., N=311</p> <p>Placebo + metotreksat w dawce 10-25 mg/tydz., N=209</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> odsetek pacjentów z 20% poprawą wg kryteriów Amerykańskiego Kolegium (ACR20) w 24. tyg. badania;</li> <li>• Odsetek pacjentów z 50% i 70% poprawą wg ACR w 24. tyg.;</li> <li>• Zmiana w 24. tyg. badania w odniesieniu do wartości wyjściowej oceny aktywności choroby wg wskaźnika aktywności choroby DAS28, odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR, oceny poszczególnych kryteriów poprawy wg ACR;</li> <li>• Ocena objawów choroby wg skali FACIT-F; ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36; ocena bólu w skali VAS, ocena stopnia niepełnosprawności w skali HAQ-DI, ocena stanu ogólnego chorego wg PGA;</li> <li>• Działania niepożądane.</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowane RZS co najmniej od 6 mies. (wg American Rheumatism Association);</li> <li>• czynna choroba, zdefiniowana jako <math>\geq 8</math> obrzękniętych stawów na 66 ocenianych i <math>\geq 8</math> bolesnych stawów na 66 ocenianych, stężenie białka C-reaktywnego <math>\geq 1,5</math> mg/dl lub OB <math>\geq 28</math> mm/h oraz radiograficzne potwierdzenie wyraźnej nadżerki co najmniej 1 stawu przypisanej RZS;</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• choroby reumatyczne o podłożu autoimmunologicznym inne niż RZS (z wyjątkiem wtórnego zespołu Sjogrena);</li> <li>• istotne powikłania systemowe towarzyszące RZS (zapalenie naczyń, zwłóknienie płuc, zespół Felty'ego);</li> <li>• IV klasa czynnościowa choroby wg klasyfikacji ACR.</li> </ul>		

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF-alfa (IFX <math>\geq 3</math> mg/kg, co najmniej 4 infuzje; ADA 40 mg co tydzień, <math>\geq 3</math> mies.; ETA 25 mg/2tydz., <math>\geq 3</math> mies.) lub nietolerancja w wyniku co najmniej 1 podania TNF-alfa;</li><li>• przerwanie leczenia ETA <math>\geq 4</math> tyg., IFX lub ADA <math>\geq 8</math> tyg. przed randomizacją.</li></ul> |  |
|--|--|

**Komentarz:** brak

SERENE					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne	102 ośrodki w 11 krajach	<p><u>Populacja:</u> 511 pacjentów z aktywnym RZS leczonych metotreksatem</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 24 tygodnie</p>	<p>Rytuksymab 2 x 500 mg + MTX, n=168</p> <p>Rytuksymab 2 x 1000 mg + MTX, n=172</p> <p>Placebo + MTX, n=172</p>	<p>•Pierwszorzędowy: odsetek pacjentów w 24. tyg. z odpowiedzią wg. ACR 20</p> <p>• Inne: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR 50/70, odpowiedź EULAR, DAS28-ESR i remisję; HAQ-DI, SF-36, FACIT-F</p>	
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 18–80 lat</li> <li>RZS rozpoznane wg kryteriów American College of Rheumatology (ACR) od ≥6 miesięcy, aktywne pomimo leczenia metotreksatem (10–25 mg/tydzień przez co najmniej 12 tygodni).</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci nie leczeni wcześniej lekami biologicznymi z powodu RZS.</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b> brak					

Breedveld 2010					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne	b.d.	<p><u>Populacja:</u> 161 dorosłych pacjentów z aktywnym RZS pomimo leczenia metotreksatem</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 24 tygodnie (48 tygodni włączając etap odślepienia)</p>	<p>Rytuksymab (pojedyncze podanie: 1000 mg dożylnie w dniu 1 i 15), n=40</p> <p>Rytuksymab (pojedyncze podanie: 1000 mg dożylnie w dniu 1 i 15) + cyklofosfamid (750 mg dożylnie w dniu 3 i 17), n=41</p> <p>Rytuksymab (pojedyncze podanie: 1000 mg dożylnie w dniu 1 i 15)+ metotreksat (10-25 mg/tydzień), n=40</p> <p>Metotreksat (10-25 mg/tydzień), n=40</p> <p>Metotreksat (10-25 mg/tydzień), n=40</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy: odsetek pacjentów w 24. tyg. z odpowiedzią wg. ACR 50</li> <li>Inne: farmakokinetyka, zdarzenia niepożądane</li> </ul>	

<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• RZS zdefiniowane za pomocą kryteriów American Rheumatism Association z 1987 r.</li> <li>• Brak odpowiedzi, lub nieadekwatna odpowiedź na od 1 do 5 poprzednio stosowanych LMPCH innych niż metotreksat</li> <li>• Aktywna choroba pomimo leczenia co najmniej 10 mg/tydzień metotreksatu przez poprzedzające 6 miesięcy lub więcej</li> <li>• Poziom RF w osoczu <math>\geq 20</math> IU/mL, co najmniej 8 obrzękniętych i 8 bolesnych stawów oraz co najmniej 2 z następujących objawów: poziom CRP <math>\geq 15</math> mg/L, OB. <math>\geq 28</math> mm/h, poranna sztywność trwająca <math>&gt;45</math> minut</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia jakimkolwiek LMPCH, innym niż kontynuacja stosowania metotreksatu, albo jakimkolwiek i-TNF-<math>\alpha</math> w czasie trwania badania</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b> brak					

Tabela 46 Charakterystyka populacji w poszczególnych badaniach.

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów, n	Płeć, odsetek kobiet (%)	Stosowanie MTX (mg/t±SD/zakres)	Średni wiek (lata±SD)	Czas trwania choroby (lata±SD/zakres)	Liczba stosowanych uprzednio cLMPCHs (średnia±SD)	Liczba stosowanych uprzednio leków i-TNF (średnia±SD)
REFLEX	Rytuksymab + metotreksat	298	81	16,4 ± 8,8	52,24 ± 12,20	12,15 ± 8,4	2,6 ± 1,8	1,5 ± 0,67
	Placebo + metotreksat	201	82	16,7 ± 9,9	52,89 ± 12,31	11,74 ± 7,68	2,4 ± 1,8	1,5 ± 0,67
Edwards 2004, Strand 2006	Rytuksymab + metotreksat	40	75	bd	54±12	12±7	2,5 ± 1,4	bd
	Placebo + metotreksat	40	80	bd	54±11	11±7	2,6 ± 1,3	bd
DANCER	Rytuksymab 1000 mg + metotreksat	192	80	14,9	51,1	10,8	2,5	28%*
	Rytuksymab 500 mg+ metotreksat	124	83	16,0	51,4	11,1	2,5	33%*
	Placebo + metotreksat	149	80	15,6	51,1	9,3	2,2	26%*
Breedveld 2007	Rytuksymab (pojedyncze podanie: 1000 mg dożylnie w dniu 1 i 15)	40	(72,5)		53,5 (10,2)	9,3 (5,5)	2,5	
	Rytuksymab (pojedyncze podanie: 1000 mg dożylnie w dniu 1 i 15) + cyklofosfamid (750 mg dożylnie w dniu 3 i 17)	41	(82,9)		52,9 (9,9)	9,8 (6,1)	2,6	

Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.  
Analiza skuteczności klinicznej

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów, n	Płeć, odsetek kobiet (%)	Stosowanie MTX (mg/t±SD/zakres)	Średni wiek (lata±SD)	Czas trwania choroby (lata±SD/zakres)	Liczba stosowanych uprzednio cLMPCHs (średnia±SD)	Liczba stosowanych uprzednio leków i-TNF (średnia±SD)
	Rytuksymab (pojedyncze podanie: 1000 mg dożylnie w dniu 1 i 15)+ metotreksat (10-25 mg/tydzień)	40	(75)		53,5 (11,9)	11,5 (7,3)	2,5	
	Metotreksat (10-25 mg/tydzień)	40	(80)		53,7 (11,2)	11 (7,1)	2,6	
SERENE	Rytuksymab 2 x 500 mg + MTX	168	133 (79,6)		51,91 (12,926)	7,10 (6,969)	1,2	
	Rytuksymab 2 x 1000 mg + MTX	172	138 (81,2)		51,30 (12,644)	6,61 (7,294)	1,1	
	Placebo + MTX	172	147 (85,5)		52,16 (12,390)	7,48 (7,642)	1,1	
*odsetek pacjentów przyjmujących wcześniej inhibitory TNF-alfa.								



## 6 Wykaz odnalezionych abstraktów i doniesień konferencyjnych

W zakresie doniesień konferencyjnych dostępne książki abstraktów z konferencji *European League Against Rheumatism (EULAR) Annual European Congress of Rheumatology* z lat 2002-2012. Odnaleziono 16 abstraktów (patrz Tabela 47).

Tabela 47. Wykaz odnalezionych doniesień konferencyjnych.

SAMURAI	<p>O. Saiki, H. Uda. Discontinuance of methotrexate and prednisolone in treatment with tocilizumab but not with infliximab or etanercept in rheumatoid arthritis patients with high disease activity. (monotherapy by tocilizumab). <i>Ann Rheum Dis</i> 2012;71(Suppl3):670. [AB0565]</p>
	<p>N. Nishimoto, J. Hashimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, N. Murata, D. van der Heijde. Three-year extension of the SAMURAI study confirms tocilizumab to prevent joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67(Suppl II):335. [FRI0153]</p>
	<p>J. Hashimoto, P. Garnero, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, N. Murata, H. Yoshikawa, N. Nishimoto. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) is effective in suppression of radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis, regardless of baseline levels of the predictors: SAMURAI study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2007;66(Suppl II):89. [OP0122]</p>
LITHE	<p>J. Kremer, R.M. Fleischmann, D. Saurigny, E. Alecock, R. Blanco. Safety and tolerability of tocilizumab in combination with methotrexate (MTX) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and inadequate response to MTX: 1-year results of the LITHE study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009;68(Suppl3):444. [FRI0262]</p>
	<p>A.C. Bay-Jensen, I. Byrjalsen, A. Kenwright, A. Platt, M.A. Karsdal. Identification of serological biomarker profiles associated with early response to tocilizumab in rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2012;71(Suppl3):96. [OP0127]</p>
	<p>J. Kremer, D. Furst, R. Burgos-Vargas, J. Dudler, C.M. Mela, L. Thompson, R. Fleischmann. LITHE: tocilizumab (TCZ) inhibits radiographic progression, maintains clinical efficacy in rheumatoid arthritis (RA) patients (PTS) at 3 years. <i>Ann Rheum Dis</i> 2011;70(Suppl3):467. [FRI0367]</p>
OPTION	<p>P. Garnero, E. Mareau, E. Thompson, N. Charni-Ben Tabassi, T. Woodworth, J. Kremer. Relationships between changes in biological markers of inflammation and cartilage metabolism and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab combined with methotrexate: the LITHE study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009;68(Suppl3):547. [SAT0019]</p>
	<p>L. Aguilar-Lozano, J. Padilla-Ibarra, C. Sandoval-Castro, J.D. Castillo-Ortiz, J. Morales-Torres, C. Hernandez, R. Burgos-Vargas, C. Pacheco-Tena, C. Ramos-Remus. The length of</p>

	remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in rheumatoid arthritis patients. <i>Ann Rheum Dis</i> 2012;71(Suppl3):69. [OP0049]
RADIATE	P. Emery, E. Keystone, H. Tony, A. Cantagrel, R. van Vollenhoven, A. Sanchez, E. Alecock, J. Lee, J. Kremer. Tocilizumab (TCZ) significantly improves disease outcomes in patients with rheumatoid arthritis whose anti-tnf therapy failed: the RADIATE study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67(Suppl II):127. [OP-0251]
	J. Kremer, J. Pope, A. Dikranian, H. Tony, G. Burmester, S. Hall, L. Euler-Ziegler, T. Woodworth, E. Alecock, P. Emery. Improvements in health related quality of life measures with tocilizumab (TCZ) treatment in patients with rheumatoid arthritis despite prior anti-tnf therapy: the RADIATE study. [AB0366]. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67(Suppl II):609
	H. Uda, T. Kaneda, O. Saiki. Efficacy of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to tocilizumab. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009;68(Suppl3):441. [FRI0255]
	E. Keystone, S. Ogale, J. Devenport, D. Leple. Benefit of continuing tocilizumab therapy (8 mg/kg every 4 weeks) in rheumatoid arthritis patients who have not responded adequately within the first 8 weeks. <i>Ann Rheum Dis</i> 2011;70(Suppl3):461. [FRI0350]
STREAM	N. Nishimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, J. Azuma, T. Kishimoto. Long-term safety and efficacy of tocilizumab (an anti-il-6 receptor monoclonal antibody) in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2007;66(Suppl II):122. [OP0227]
SATORI	N. Nishimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, T. Mima, T. Suwabe, Y. Kawata, T. Kakehi. Relationship between serum IL-6 levels after tocilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis (RA) patients. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67(Suppl II):90. [OP-0135]
CHARISMA	J. Smolen, A. Beaulieu, A. Rubbert-Roth, E. Alecock, R. Alten, T. Woodworth. ocilizumab, a novel monoclonal antibody targeting IL-6 signalling, significantly reduces disease activity in patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2007;66(Suppl II):87. [OP0117]
ADACTA	Tocilizumab (TCZ) monotherapy is superior to adalimumab (ADA) monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis (RA): 24-week data from the phase 4 adacta trial. C. Gabay, P. Emery, R. van Vollenhoven, A. Dikranian, R. Alten, M. Klearman, D. Musselman, S. Agarwal, J. Green, A. Kavanaugh. <i>Ann Rheum Dis</i> 2012;71(Suppl3):152. [LB0003]

## **7 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych**

Wyniki tego przeglądu przedstawiono w rozdziale 3.2.

## 8 Analiza ilościowa skuteczności

### 8.1 Metody analityczne

Dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach wraz z wynikami meta-analizy (na podstawie programu RevMan).

Wyniki meta-analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p.

Meta-analizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Model efektów losowych stosowano, jeśli poziom p testu na homogeniczność wynosił  $<0,1$ . W przeciwnym wypadku stosowano model efektów stałych.

Porównania pośrednie wykonano metodą Büchera, rekomendowaną w pierwszej kolejności w wytycznych AOTM. Wyniki meta-analiz przedstawiono w postaci miar względnych (OR) i bezwzględnych (RD) wraz z odpowiednimi 95% przedziałami ufności. Obliczenia dla meta-analiz wykonano w programie MS Excel 2010.

### 8.2 Porównania bezpośrednie

Analizę skuteczności klinicznej tocilizumabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów przeprowadzono dla podstawowej wskazanej w charakterystyce produktu leczniczego dawki 8 mg/kg mc. W analizie wykluczono podgrupy chorych przyjmujących lek w dawce 2 albo 4 mg/kg mc. w badaniach Nishimoto 2004, CHARISMA, OPTION, LITHE oraz RADIATE. W syntezie ilościowej efektywności pominięto badanie SAMURAI z uwagi na jego przeprowadzenie bez klasycznej metody podwójnie ślepej próby (badanie PROBE) i dużą liczbę chorych, która mogłaby wpłynąć na wyniki analizy (ponieważ wyniki tego badania są korzystne dla analizowanego leku, takie podejście należy uznać za konserwatywne). Badanie SAMURAI wykorzystano natomiast w metaanalizie parametrów bezpieczeństwa.

Analizę skuteczności przeprowadzono w podziale ze względu na populację badanych, tj. odrębnie analizowani są chorzy, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie bądź z nietolerancją leków z grupy LMPCHs – I linia leczenia biologicznego (badania ADACTA, Nishimoto 2004, CHARISMA, TOWARD, OPTION, SATORI, LITHE, ROSE), oraz chorzy, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie bądź z nietolerancją leków z grupy i-TNF – II albo dalsze linie leczenia biologicznego (badanie RADIATE). Kolejny podział odnalezionych badań dotyczył stosowania tocilizumabu w monoterapii w porównaniu z adalimumabem – badanie ADACTA, placebo – badanie Nishimoto 2004, w monoterapii

w porównaniu z metotreksatem, MTX – badanie CHARISMA i badanie SATORI, albo stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem bądź innymi LMPCHs – niewielki odsetek, patrz charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów) w porównaniu z metotreksatem – badania CHARISMA, TOWARD, OPTION, LITHE, ROSE oraz w II i dalszych liniach leczenia badanie RADIATE. Dodatkowo wyniki uzyskane po 3-, 6- i 12-miesięcznej terapii przedstawiono i analizowano osobno.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie wyników dla wybranych punktów końcowych. W dalszej części przedstawiono analizę statystyczną dla indywidualnych badań i wybranych schematów dawkowania wraz z wynikami metaanaliz.

### 8.2.1 I linia

Tocilizumab w pierwszej linii leczenia RZS – zestawienie wyników dla ocenianych punktów końcowych.

Badanie	N	ACR20, n (%)	ACR50, n (%)	ACR 70, n (%)	DAS28/Zmiana DAS28	DAS28 – odsetek remisji, n (%)	DAS28 ≤3,2, n (%)	Zmiana HAQ
<b>Nishimoto 2004 – po 12 tygodniach</b>								
placebo	53	6 (11,3)	1 (1,9)	0 (0,0)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
tocilizumab 4 mg/kg	54	31 (57,4)	14 (25,9)	11 (20,4)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
tocilizumab 8 mg/kg	55	43 (78,2)	22 (40,0)	9 (16,4)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
<b>CHARISMA – po 16 tygodniach</b>								
MTX + placebo	49	20 (41)	14 (29)	8 (16)	b.d.	4 (8)	b.d.	b.d.
tocilizumab 2 mg/kg+ placebo	53	16 (31)	3 (6)	1 (2)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
tocilizumab 4 mg/kg+ placebo	54	33 (61)	15 (28)	3 (6)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
tocilizumab 8 mg/kg+placebo	52	33 (63)	21 (41)	8 (16)	b.d.	9 (17)	b.d.	b.d.
MTX + Tocilizumab 2 mg/kg	52	33 (64)	17 (32)	7 (14)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
MTX + Tocilizumab 4 mg/kg	49	31 (63)	18 (37)	6 (12)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
MTX + Tocilizumab 8 mg/kg	50	37 (74)	27 (53)	19 (37)	b.d.	17 (34)	b.d.	b.d.
<b>SAMURAI – po 52 tygodniach</b>								
tocilizumab 8 mg/kg	157	122 (78)	100 (64)	69 (44)	bd	93 (59)	bd	bd
terapia konwencjonalna – leki z grupy LMPCH	145	49 (34)	19 (13)	9 (6)	bd	4 (3)	bd	bd

Badanie	N	ACR20, n (%)	ACR50, n (%)	ACR 70, n (%)	DAS28/Zmiana DAS28	DAS28 – odsetek remisji, n (%)	DAS28 ≤3,2, n (%)	Zmiana HAQ
<b>TOWARD</b>								
– po 24 tygodniach	803	489 (60,8)	303 (37,6)	165 (20,5)	-3,17	243 (30,2)	362 (45)	-0,5
tocilizumab 8 mg/kg +LMPCHs	413	102 (24,5)	37 (9,0)	12 (2,9)	-1,16	14 (3,4)	25 (6)	-0,2
placebo + LMPCHs								
– po 12 tygodniach (dane odczytane z wykresu)								
tocilizumab 8 mg/kg +LMPCHs	803	442 (55,0)	225 (28,0)	96 (12,0)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
placebo + LMPCHs	413	95 (23,0)	25 (6,1)	12 (2,9)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
<b>OPTION</b>								
– po 24 tygodniach								
tocilizumab 8 mg/kg +MTX	205	120 (58,5)	90 (43,9)	45 (22,0)	-3,3	47/171(27)	b.d.	-0,55
tocilizumab 4 mg/kg +MTX	213	102 (48)	67 (31)	26 (12)	-2,7	21/156(13)	b.d.	-0,52
placebo +MTX	204	54 (26,5)	22 (10,8)	4 (2,0)	-1,3	1/121 (0,8)	b.d.	-0,34
– po 12 tygodniach (dane odczytane z wykresu, tylko w odniesieniu do dawki zgodnej z ChPL)								
tocilizumab 8 mg/kg +MTX	205	127 (62,0)	64 (31,2)	25 (12,2)	-2,8	b.d.	b.d.	-0,5
placebo +MTX	204	61 (29,9)	20 (9,8)	8 (3,9)	-0,8	b.d.	b.d.	-0,2
<b>SATORI</b>			*	*		*		
– po 24 tygodniach	61	49 (80,3)	30 (49,2)	18 (29,5)	-3,1	26 (42,6)	b.d.	-0,31
tocilizumab 8 mg/kg+placebo	64	16 (25)	7 (10,9)	4 (6,3)	-0,6	1 (1,6)	b.d.	-0,05
placebo+MTX								
– po 12 tygodniach (dane odczytane z wykresu)								
tocilizumab 8 mg/kg+placebo	61	44 (72,1)	24 (39,3)	13 (21,3)	-2,9	b.d.	b.d.	0,3
placebo+MTX	64	19 (29,7)	3 (4,7)	3 (4,7)	-0,7	b.d.	b.d.	-0,1

Badanie	N	ACR20, n (%)	ACR50, n (%)	ACR 70, n (%)	DAS28/Zmiana DAS28	DAS28 – odsetek remisji, n (%)	DAS28 ≤3,2, n (%)	Zmiana HAQ
<b>LITHE</b>								
– po 52 tygodniach	398	222 (55,8)	145 (36,4)	80 (20,1)	b.d.	127 (47)	b.d.	-144,1 <sup>^</sup>
tocilizumab 8 mg/kg +MTX	399	186 (47)	116 (29)	65 (16)	b.d.	70 (30)	b.d.	-128,4 <sup>^</sup>
tocilizumab 4 mg/kg +MTX	393	97 (24,7)	39 (9,9)	15 (3,8)	b.d.	12 (8)	b.d.	--58,1 <sup>^</sup>
placebo +MTX								
– po 24 tygodniach (dane odczytane z wykresu, tylko w odniesieniu do dawki zgodnej z ChPL)								
tocilizumab 8 mg/kg +MTX	398							
placebo +MTX	393	227 (57,0)	127 (31,9)	26 (6,5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
		110 (28,0)	39 (9,9)	2 (0,5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
– po 12 tygodniach (dane odczytane z wykresu, tylko w odniesieniu do dawki zgodnej z ChPL)								
tocilizumab 8 mg/kg +MTX	398	203 (51,0)	100 (25,1)	36 (9,0)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
placebo +MTX	393	98 (24,9)	28 (7,1)	12 (3,1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
<b>ROSE</b>								
– po 24 tygodniach	409	185 (45,2)	23 (30,1)	67 (16,4)	-3,27	157 (38,4)	b.d.	b.d.
tocilizumab 8 mg/kg+placebo	20	53 (25,9)	2(11,2)	5 (2,4)	-1,35	5 (2,4)	b.d.	b.d.
placebo+LMPCHs								
– po 12 tygodniach (dane odczytane z wykresu)								
tocilizumab 8 mg/kg+placebo	409	202 (49,4)	102 (24,9)	49 (12,0)	-2,53	86 (21,0)	b.d.	b.d.
placebo+LMPCHs	205	58 (28,3)	29 (14,1)	10 (4,9)	-0,85	6 (2,9)	b.d.	b.d.
* na koniec obserwacji; ^ zmiana pola pod krzywą								



## 8.2.1.1 Monoterapia

### 8.2.1.1.1 Tocilizumab vs Adalimumab

Tabela 48 przedstawia wyniki bezpośredniego porównania skuteczności tocilizumabu ze skutecznością adalimumabu, uzyskane w randomizowanym badaniu klinicznym ADACTA podczas 24-tygodniowej obserwacji.

Analiza statystyczna wyników badania ADACTA wykazała, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 48. Tocilizumab vs adalimumab – zestawienie wyników dla ocenianych punktów końcowych.

#### 8.2.1.1.1 ACR20

Tabela 49. ACR20, tocilizumab vs adalimumab, 24-tygodniowa obserwacja – badanie ADACTA, I linia leczenia biologicznego.

The table for ACR20 is redacted. It is represented by a grid of black boxes of varying sizes, indicating that the data has been obscured for confidentiality.

#### 8.2.1.1.2 ACR50

Tabela 50. ACR50, tocilizumab vs adalimumab, 24-tygodniowa obserwacja – badanie ADACTA, I linia leczenia biologicznego.

The table for ACR50 is redacted. It is represented by a grid of black boxes of varying sizes, indicating that the data has been obscured for confidentiality.

#### 8.2.1.1.3 ACR70

Tabela 51. ACR70, tocilizumab vs adalimumab, 24-tygodniowa obserwacja – badanie ADACTA, I linia leczenia biologicznego.

The table for ACR70 is redacted. It is represented by a grid of black boxes of varying sizes, indicating that the data has been obscured for confidentiality.

**8.2.1.1.1.4 DAS28 remisja**

Tabela 52. DAS28 remisja, tocilizumab vs adalimumab, 24-tygodniowa obserwacja – badanie ADACTA, I linia leczenia biologicznego.

			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)

**8.2.1.1.2 Tocilizumab vs placebo**

**8.2.1.1.2.1 3 miesiące**

Wyniki badania Nishimoto 2004 dotyczą oceny wykonanej na koniec 12-tygodniowej obserwacji. Analiza statystyczna wykazała, że w grupie leczonych tocilizumabem istotnie statystycznie częściej uzyskiwano poprawę stanu zdrowia zgodnie z kryteriami ACR w porównaniu grupą otrzymujących placebo – patrz Tabela 53, Tabela 54 i Tabela 55.

*8.2.1.1.2.1.1 ACR20*

Tabela 53. ACR20, tocilizumab vs placebo, 12-tygodniowa obserwacja – badanie Nishimoto 2004.

Nishimoto 2004 ACR20	TCZ n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

*8.2.1.1.2.1.2 ACR50*

Tabela 54. ACR50, tocilizumab vs placebo, 12-tygodniowa obserwacja – badanie Nishimoto 2004.

Nishimoto 2004 ACR50	TCZ n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

8.2.1.1.2.1.3 ACR70

Tabela 55. ACR70, tocilizumab vs placebo, 12-tygodniowa obserwacja – badanie Nishimoto 2004.

Nishimoto 2004 ACR70	TCZ n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

### 8.2.1.1.3 Tocilizumab vs metotreksat

#### 8.2.1.1.3.1 3 miesiące

Zarówno w badaniu CHARISMA jak i badaniu SATORI, w których ocenę wykonano odpowiednio po 16- i 12-tygodniowej obserwacji choroby w grupie otrzymujących tocilizumab istotnie statystycznie częściej uzyskiwali poprawę stanu zdrowia zgodnie z kryteriami ACR w porównaniu z chorymi otrzymującymi metotreksat – patrz Tabela 56, Tabela 57, Tabela 58.

Metaanaliza wyników wykazała, że w grupie leczonych tocilizumabem istotnie statystycznie częściej uzyskiwano poprawę stanu zdrowia zgodnie z kryteriami ACR w porównaniu z grupą otrzymujących metotreksat – patrz Rycina 9 do Rycina 14.

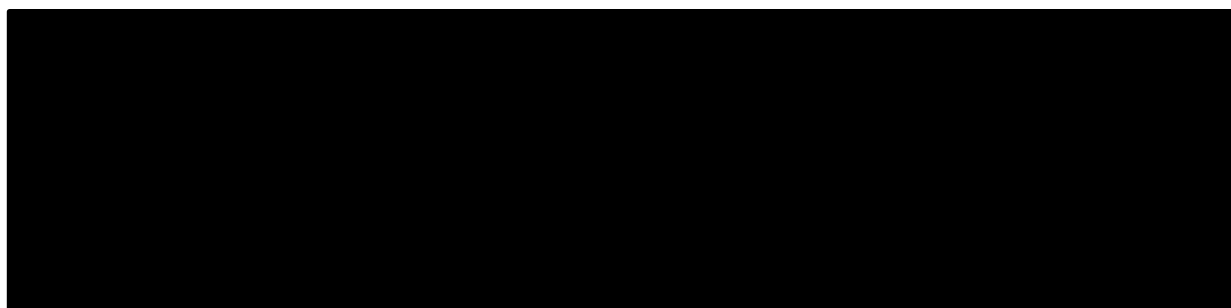
Remisję wg DAS28 oceniano w badaniu CHARISMA. Wyniki wykazały, że w grupie otrzymujących tocilizumab częstość remisji była wyższa w porównaniu z grupą otrzymujących metotreksat, różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie – patrz Tabela 59.

#### 8.2.1.1.3.1.1 ACR20

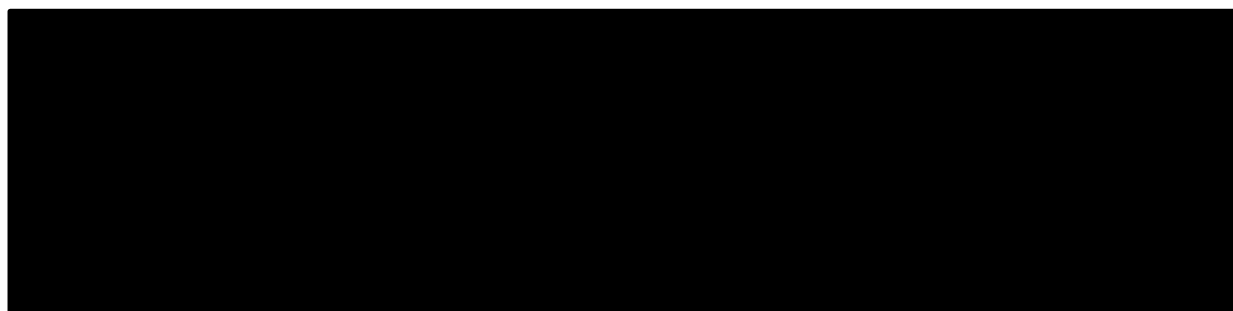
Tabela 56. ACR20, tocilizumab vs metotreksat, 16/12-tygodniowa obserwacja – badanie CHARISMA i badanie SATORI.

ACR20	TCZ n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

Rycina 9. Metaanaliza efektywności tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ACR20.



Rycina 10. Metaanaliza efektywności tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na ACR20.



8.2.1.1.3.1.2 ACR50

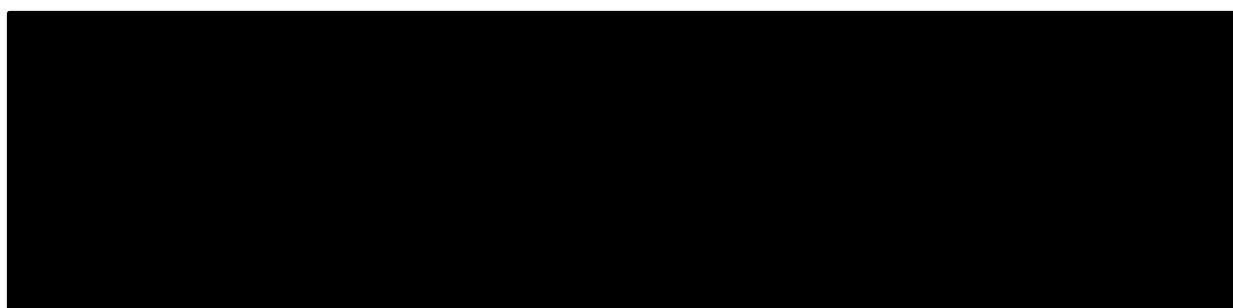
Tabela 57. ACR50, tocilizumab vs metotreksat, 16/12-tygodniowa obserwacja – badanie CHARISMA i badanie SATORI.

ACR50	TCZ n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

Rycina 11. Metaanaliza efektywności tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ACR50.



Rycina 12. Metaanaliza efektywności tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na ACR50.

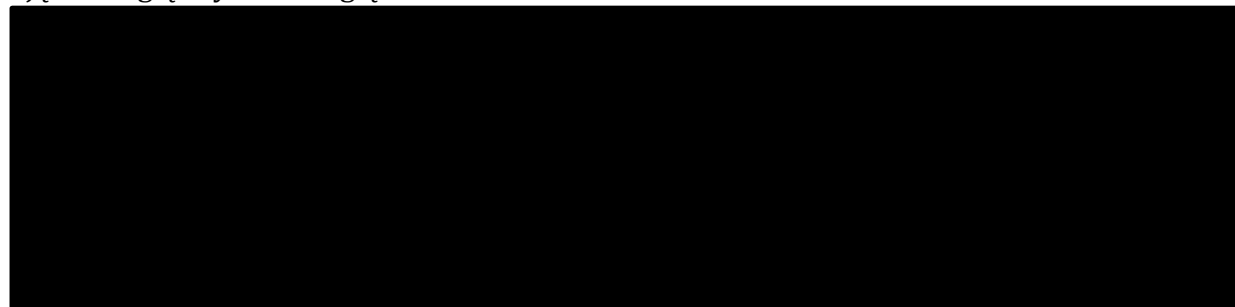


8.2.1.1.3.1.3 ACR70

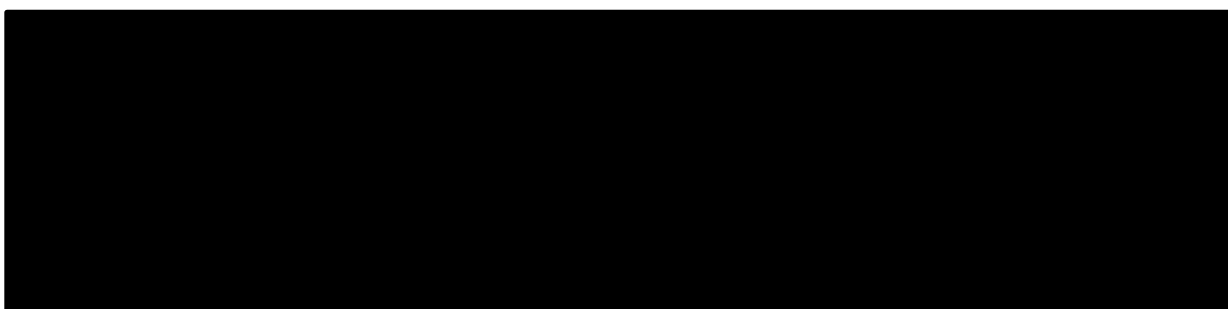
Tabela 58. ACR70, tocilizumab vs metotreksat, 16/12-tygodniowa obserwacja – badanie CHARISMA i badanie SATORI.

ACR70	TCZ		MTX		OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p			

Rycina 13. Metaanaliza efektywności tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ACR70.



Rycina 14. Metaanaliza efektywności tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na ACR70.



#### 8.2.1.1.3.1.4 DAS28 remisja

Tabela 59. DAS28 remisja, tocilizumab vs metotreksat, 16-tygodniowa obserwacja – badanie CHARISMA .

CHARISMA DAS28 remisja	TCZ		MTX		OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p			

#### 8.2.1.1.3.1 6 miesięcy

Wyniki badania SATORI dotyczą oceny wykonanej na koniec 24-tygodniowej obserwacji. Analiza statystyczna wykazała, że w grupie leczonych tocilizumabem chorzy istotnie statystycznie częściej uzyskiwali poprawę stanu zdrowia zgodnie z kryteriami ACR w porównaniu grupą otrzymujących metotreksat – patrz Tabela 60, Tabela 61 i Tabela 62 a także remisję wg DAS28 – patrz Tabela 63.



8.2.1.1.3.1.1 ACR20

Tabela 60. ACR20, tocilizumab vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie SATORI.

SATORI ACR20	TCZ	MTX	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

8.2.1.1.3.1.2 ACR50

Tabela 61. ACR50, tocilizumab vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie SATORI.

SATORI ACR50	TCZ	MTX	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

8.2.1.1.3.1.3 ACR70

Tabela 62. ACR70, tocilizumab vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie SATORI.

SATORI ACR70	TCZ	MTX	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

8.2.1.1.3.1.4 DAS28 remisja

Tabela 63. DAS28 remisja, tocilizumab vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie SATORI.

SATORI DAS28 remisja	TCZ	MTX	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

## 8.2.1.2 Leczenie skojarzone

### 8.2.1.2.1 Tocilizumab + metotreksat vs metotreksat

#### 8.2.1.2.1.1 3 miesiące

Wyniki uzyskane w 12-tygodniowej obserwacji każdego z badań: ROSE, LITHE, OPTION, TOWARD oraz w 16-tygodniowej obserwacji badania CHARISMA wskazały, że w grupach otrzymujących tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem poprawa stanu zdrowia wg kryteriów ACR była istotnie statystycznie częstsza w porównaniu z grupami otrzymujących metotreksat – patrz Tabela 64, Tabela 65 i Tabela 66.

Metaanalizy wszystkich badań a także submetaanalizy z wykluczeniem badania ROSE, w którym prawie 40% pacjentów stosowało wcześniej leki i-TNF, wykazały, że stosowanie tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem istotnie statystycznie częściej prowadzi do uzyskiwania odpowiedzi zgodnie z kryteriami ACR w porównaniu ze stosowaniem metotreksatu – patrz Rycina 15 do Rycina 20.

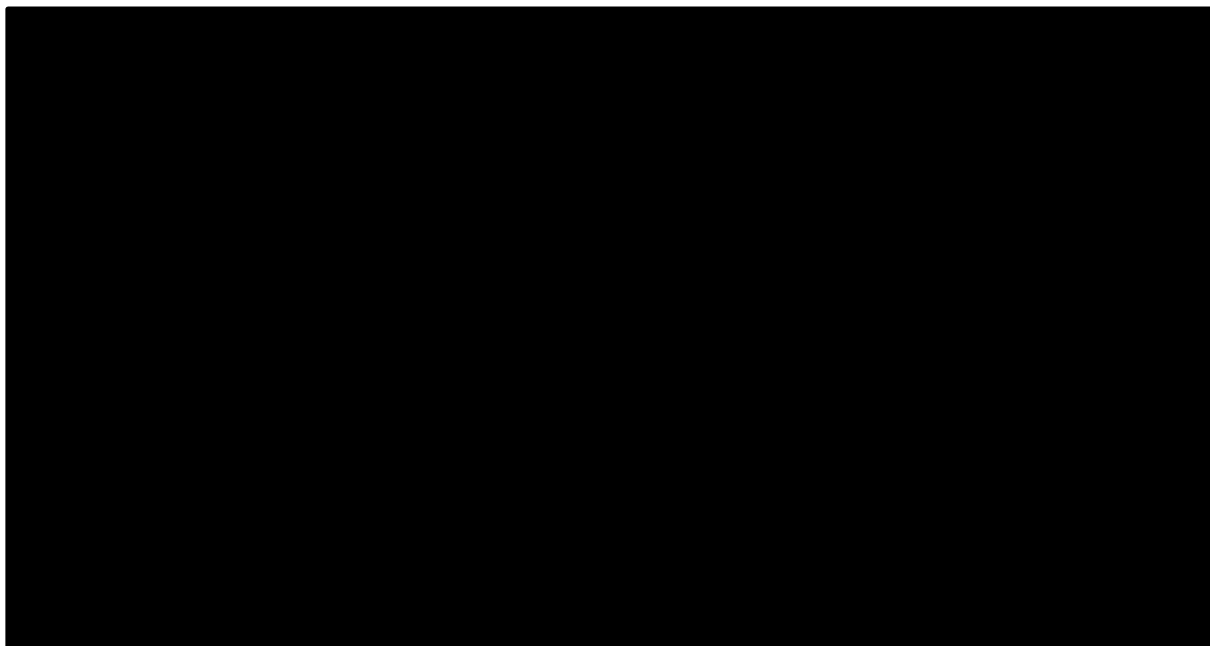
Wyniki badań CHARISMA i ROSE a także ich metaanaliza wykazały, że w grupie otrzymujących tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem pacjenci istotnie częściej uzyskiwali remisję RZS wg DAS28 – patrz Tabela 67, Rycina 21 i Rycina 22.

#### 8.2.1.2.1.1.1 ACR20

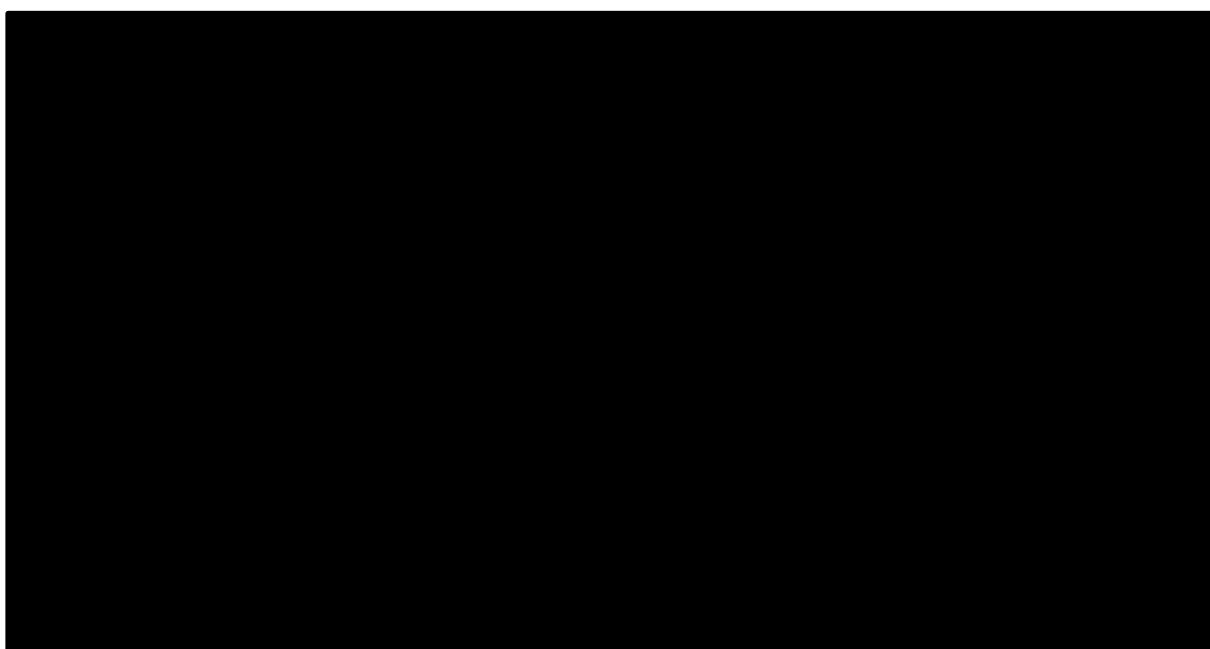
Tabela 64. ACR20, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12/16-tygodniowa obserwacja – badania ROSE, CHARISMA, LITHE, OPTION, TOWARD.

ACR20	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Rycina 15. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ACR20.



Rycina 16. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na ACR20.

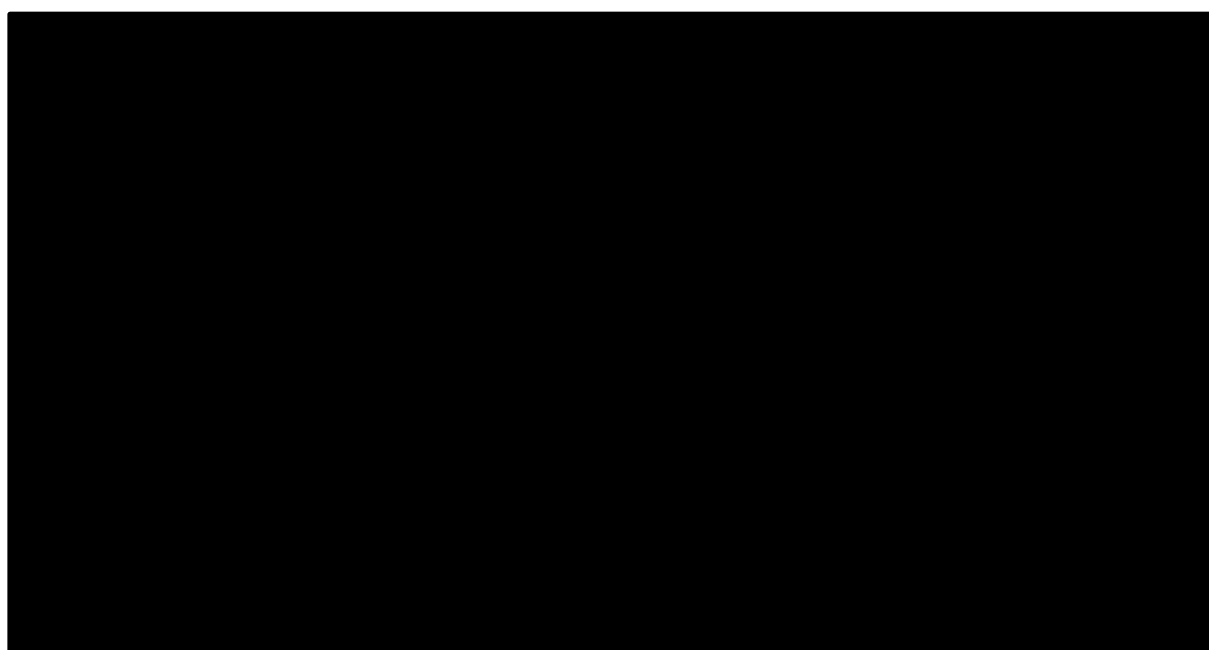


#### 8.2.1.2.1.1.2 ACR50

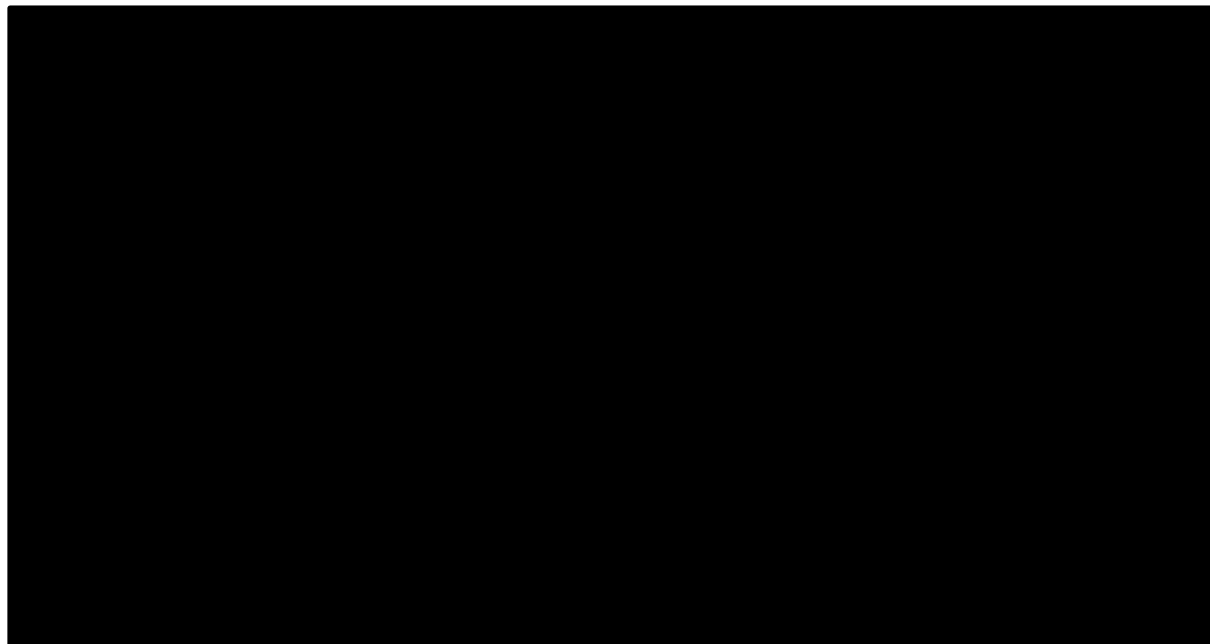
Tabela 65. ACR50, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12/16-tygodniowa obserwacja – badania ROSE, CHARISMA, LITHE, OPTION, TOWARD.

ACR50	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Rycina 17. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ACR50.



Rycina 18. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na ACR50.

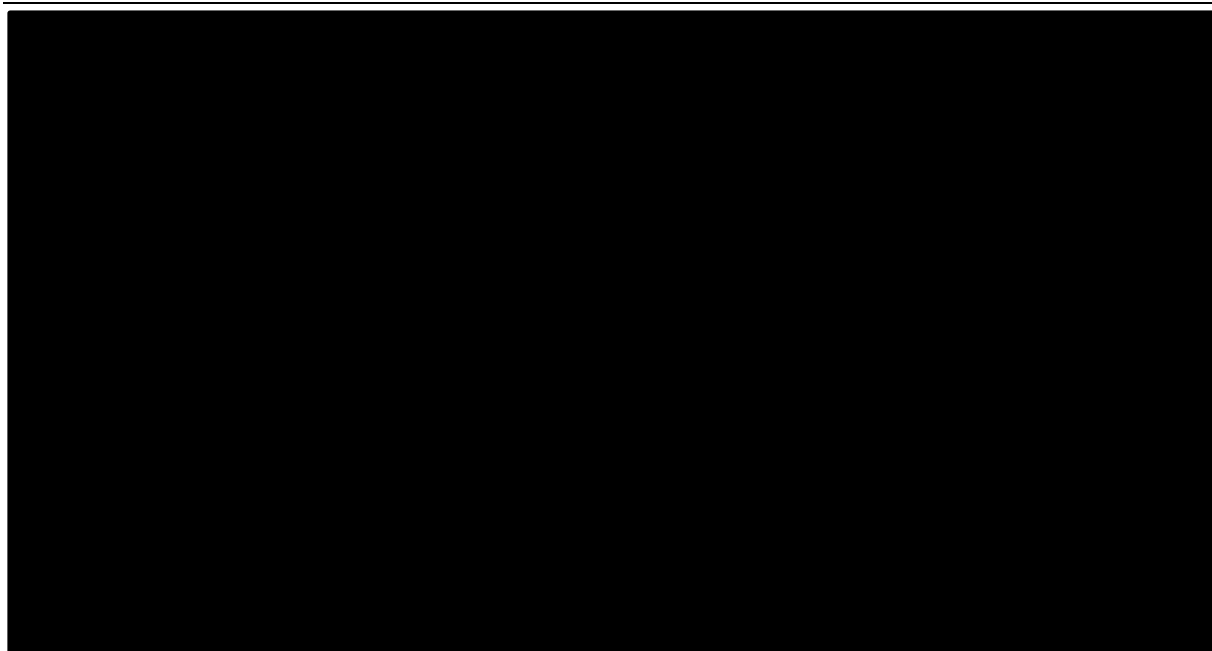


8.2.1.2.1.1.3 ACR70

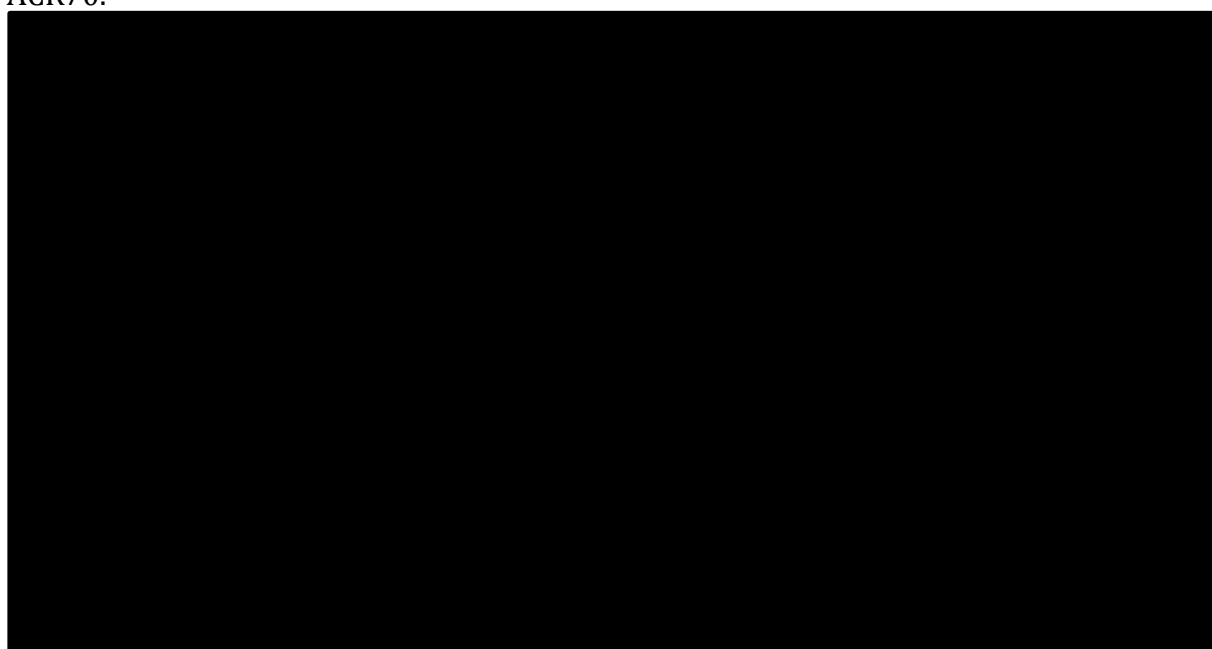
Tabela 66. ACR70, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12/16-tygodniowa obserwacja – badania ROSE, CHARISMA, LITHE, OPTION, TOWARD.

ACR70	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

Rycina 19. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ACR70.



Rycina 20. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na ACR70.

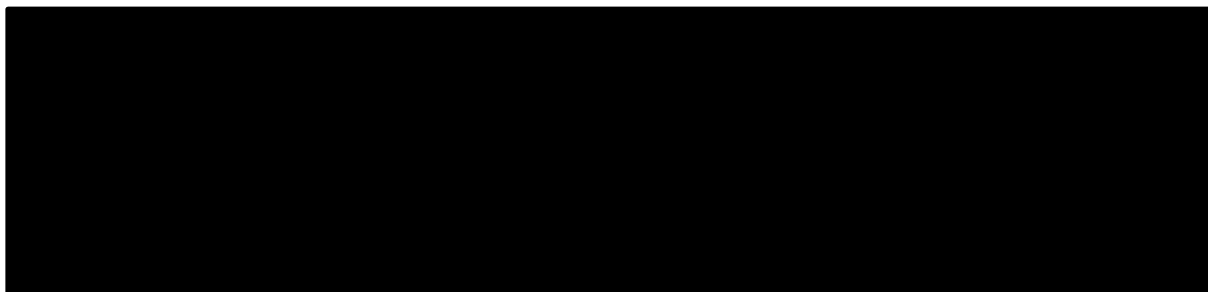


#### 8.2.1.2.1.1.4 DAS28 remisje

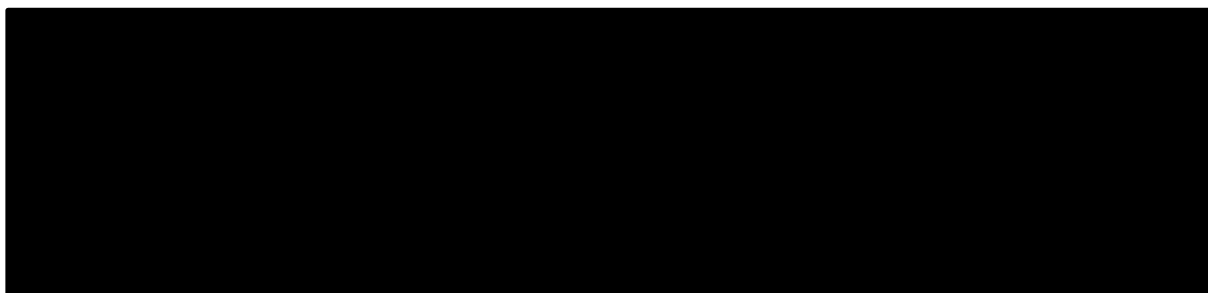
Tabela 67. DAS28 remisja, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12/16-tygodniowa obserwacja – badanie ROSE i badanie CHARISMA.

DAS28 remisje	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
██████████	██████ ██████	██████ ██████	██████████ ██████	██████	██████████ ██████	██████	██████ ██████ ██████
██████	██████ ██████	██████ ██████	██████████ ██████	██████	██████████ ██████	██████	██████ ██████ ██████

Rycina 21. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na odsetek remisji wg DAS28.



Rycina 22. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na odsetek remisji wg DAS28.



**8.2.1.2.1.2 6 miesięcy**

Wyniki uzyskane w 24-tygodniowej obserwacji każdego z badań: ROSE, LITHE, OPTION, TOWARD wskazały, że w grupach otrzymujących tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem poprawa stanu zdrowia wg kryteriów ACR była istotnie statystycznie częstsza w porównaniu z grupami otrzymujących metotreksat – patrz Tabela 68, Tabela 69 i Tabela 70.

Metaanalizy wszystkich badań a także submetaanalizy z wykluczeniem badania ROSE, w którym prawie 40% pacjentów stosowało wcześniej leki i-TNF, wykazały, że stosowanie tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem istotnie statystycznie częściej prowadzi do uzyskiwania odpowiedzi zgodnie z kryteriami ACR w porównaniu ze stosowaniem metotreksatu – patrz Rycina 23 do Rycina 28.

Wyniki badań ROSE, OPTION i TOWARD a także ich metaanaliza wykazały, że w grupie otrzymujących tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem pacjenci istotnie częściej uzyskiwali remisję RZS wg DAS28 – patrz Tabela 71, Rycina 29 i Rycina 30.

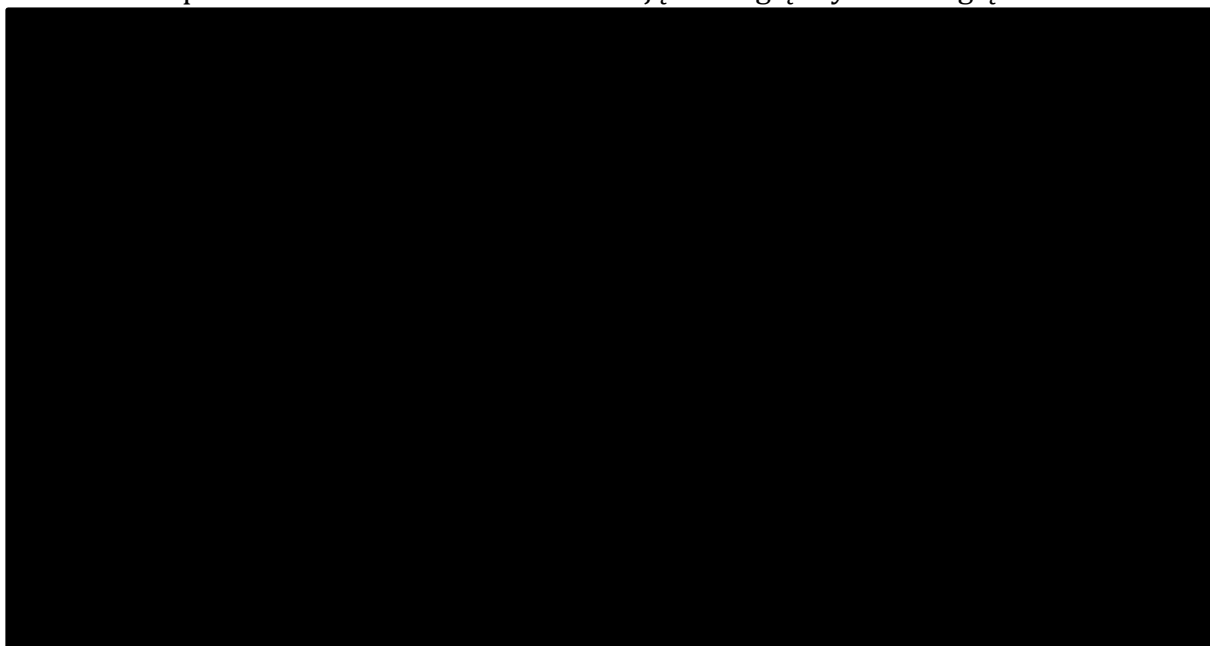
*8.2.1.2.1.2.1 ACR20*

Tabela 68. ACR20, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badania ROSE, LITHE, OPTION, TOWARD.

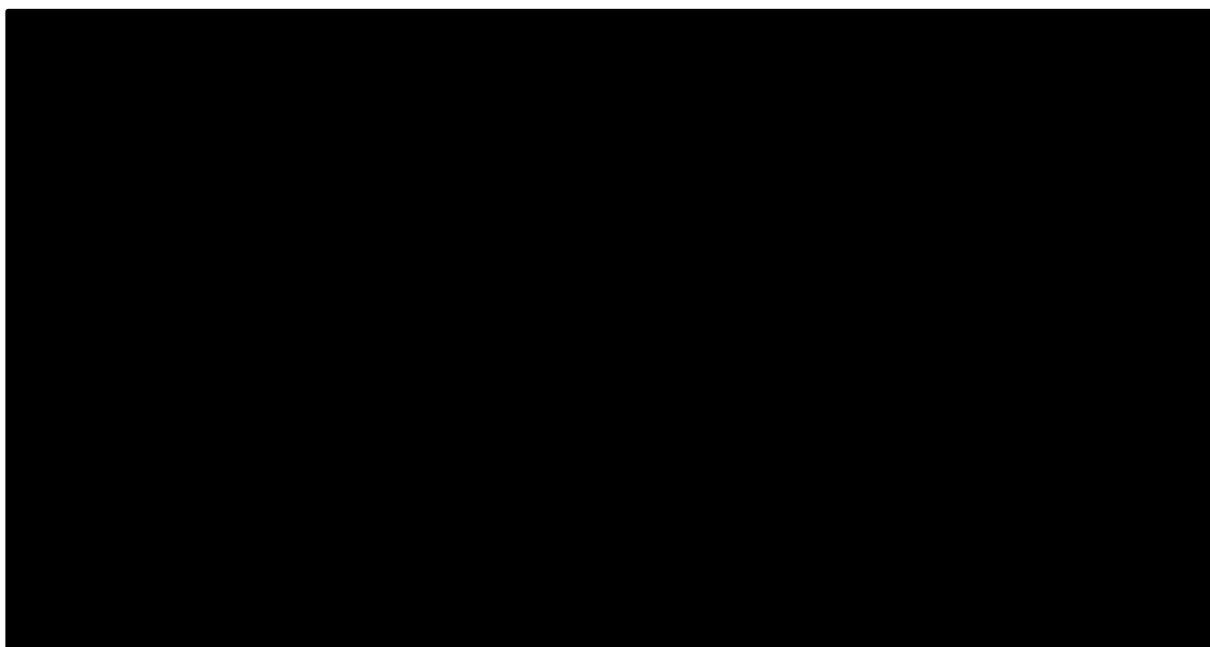
ACR20	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
■	■ ■	■ ■	■ ■	■	■ ■	■	■ ■ ■
■	■ ■	■ ■	■ ■	■	■ ■	■	■ ■ ■
■	■ ■	■ ■	■ ■	■	■ ■	■	■ ■ ■
■	■ ■	■ ■	■ ■	■	■ ■	■	■ ■ ■



Rycina 23. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ACR20.



Rycina 24. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na ACR20.

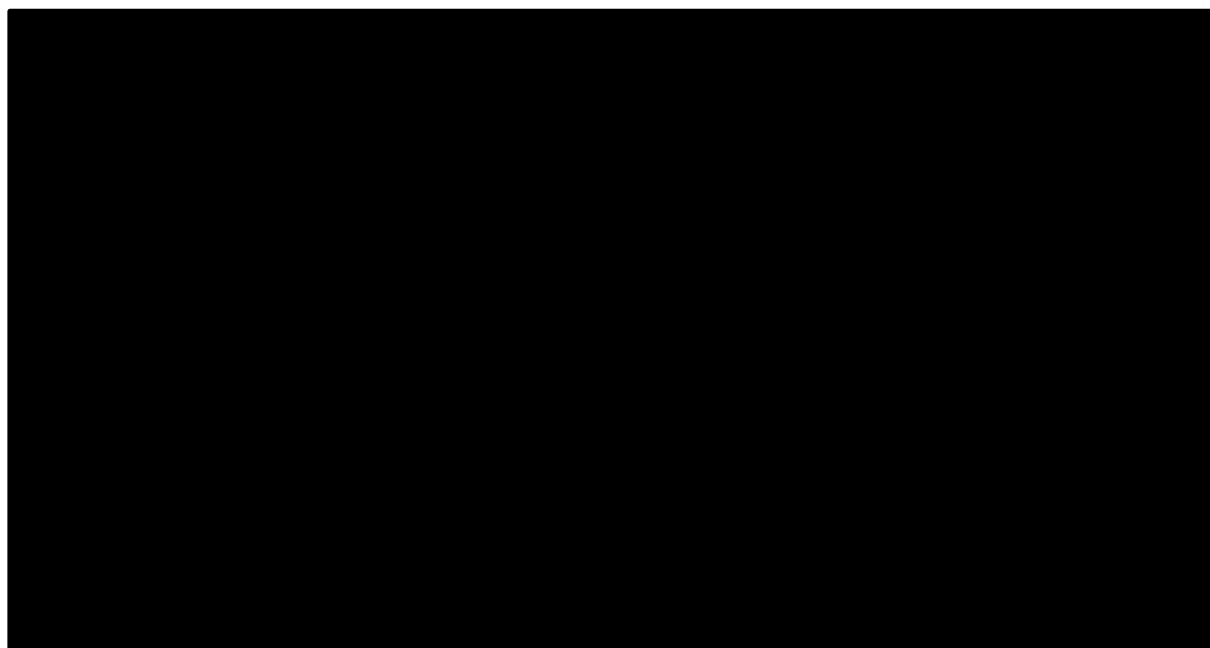


#### 8.2.1.2.1.2.2 ACR50

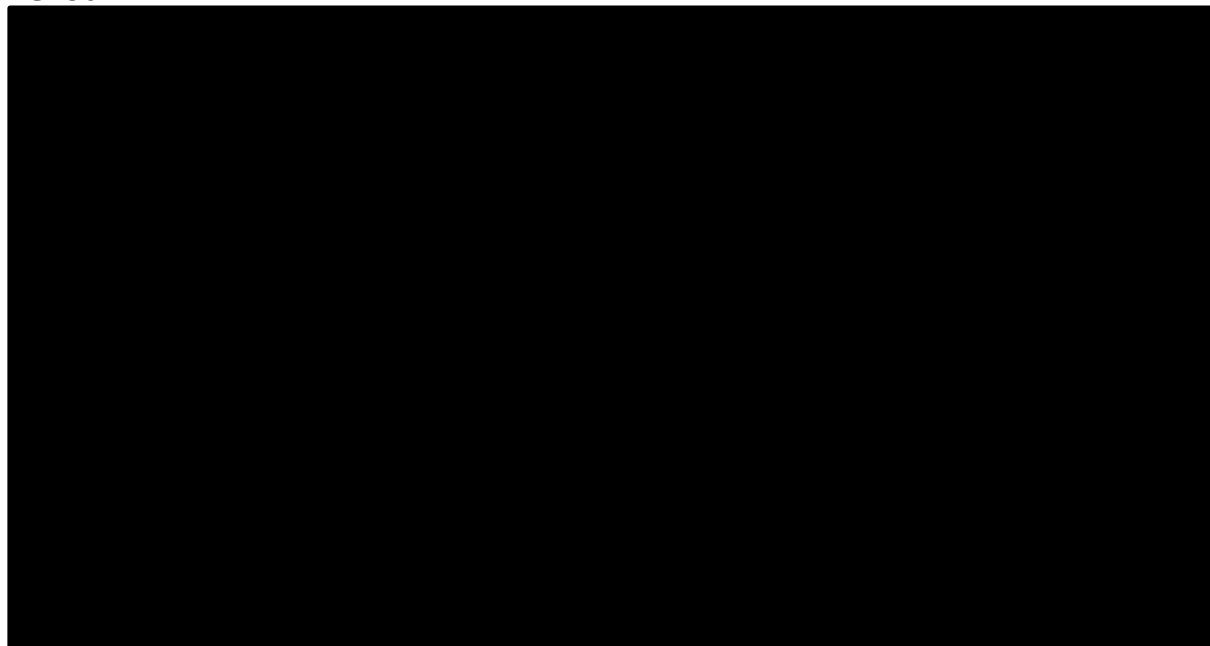
Tabela 69. ACR50, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badania ROSE, LITHE, OPTION, TOWARD.

ACR50	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
████	████ ████	████ ████	████ ████	████	████ ████	████	████ ████ ████
████	████ ████	████ ████	████ ████	████	████ ████	████	████ ████ ████
████	████ ████	████ ████	████ ████	████	████ ████	████	████ ████ ████
████	████ ████	████ ████	████ ████	████	████ ████	████	████ ████ ████

Rycina 25. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ACR50.



Rycina 26. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na ACR50.

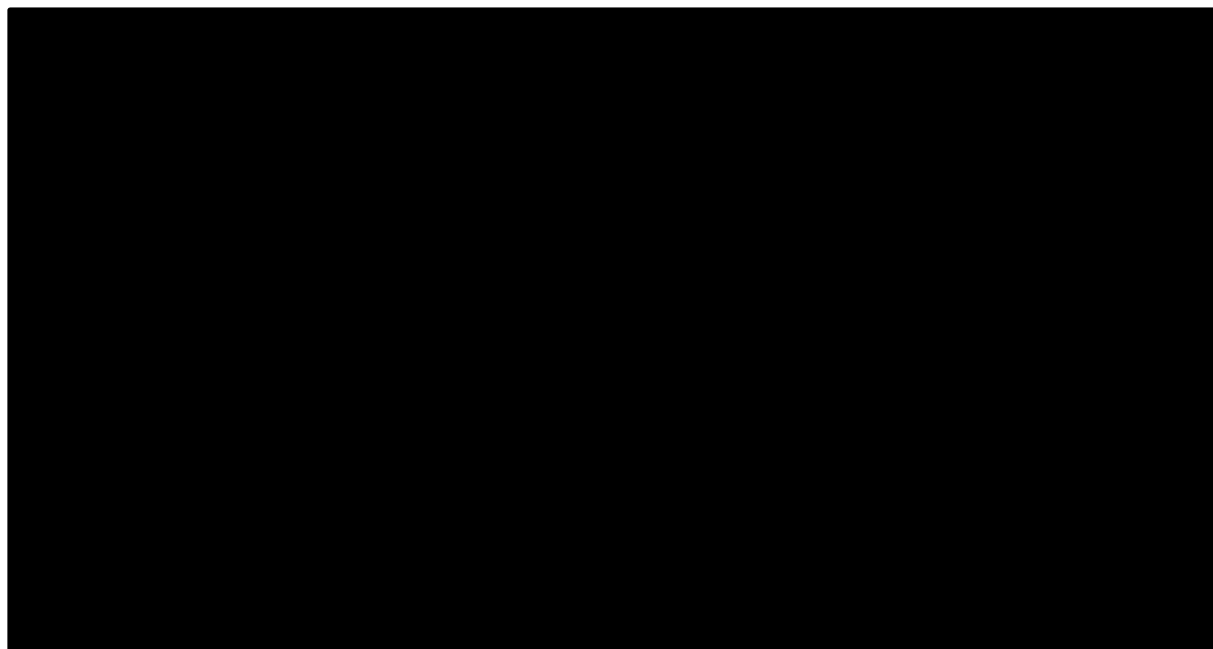


8.2.1.2.1.2.3 ACR70

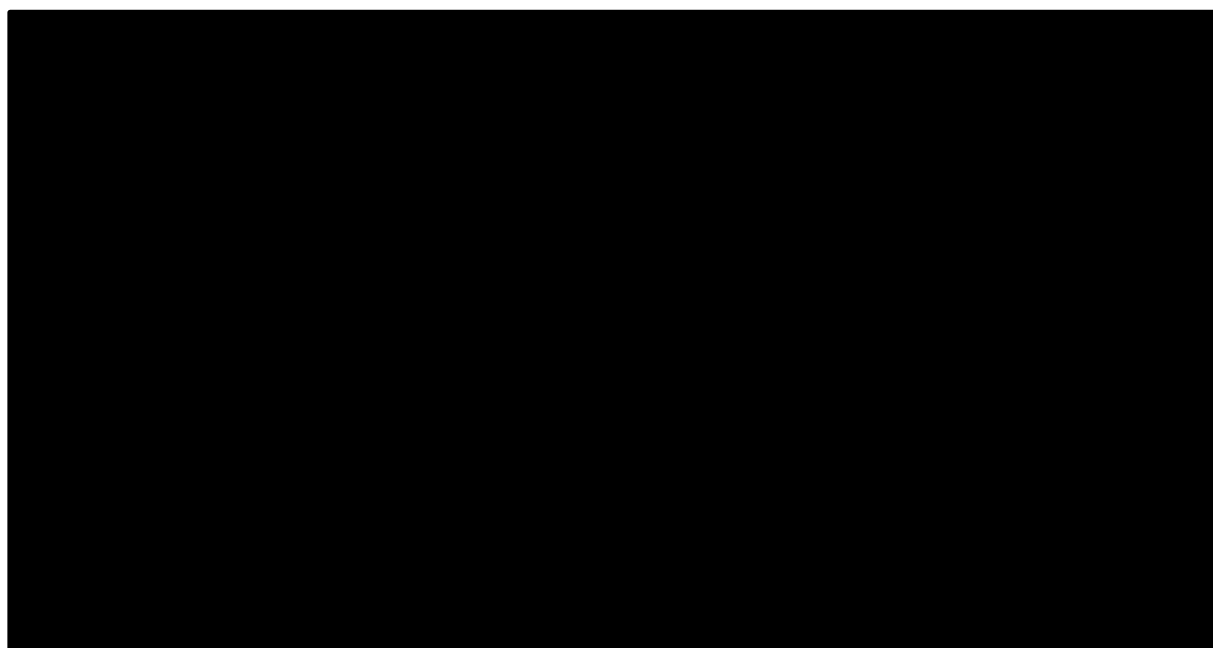
Tabela 70. ACR70, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badania ROSE, LITHE, OPTION, TOWARD.

ACR70	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█

Rycina 27. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ACR70.



Rycina 28. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na ACR70.

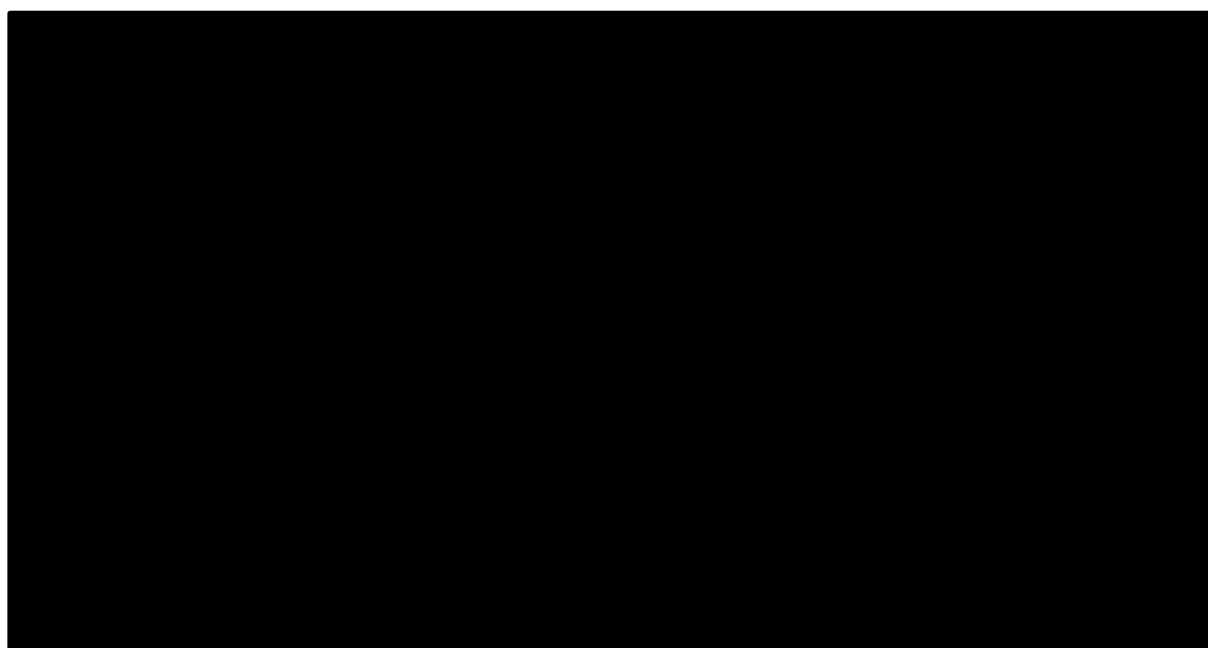


8.2.1.2.1.2.4 DAS28 remisje

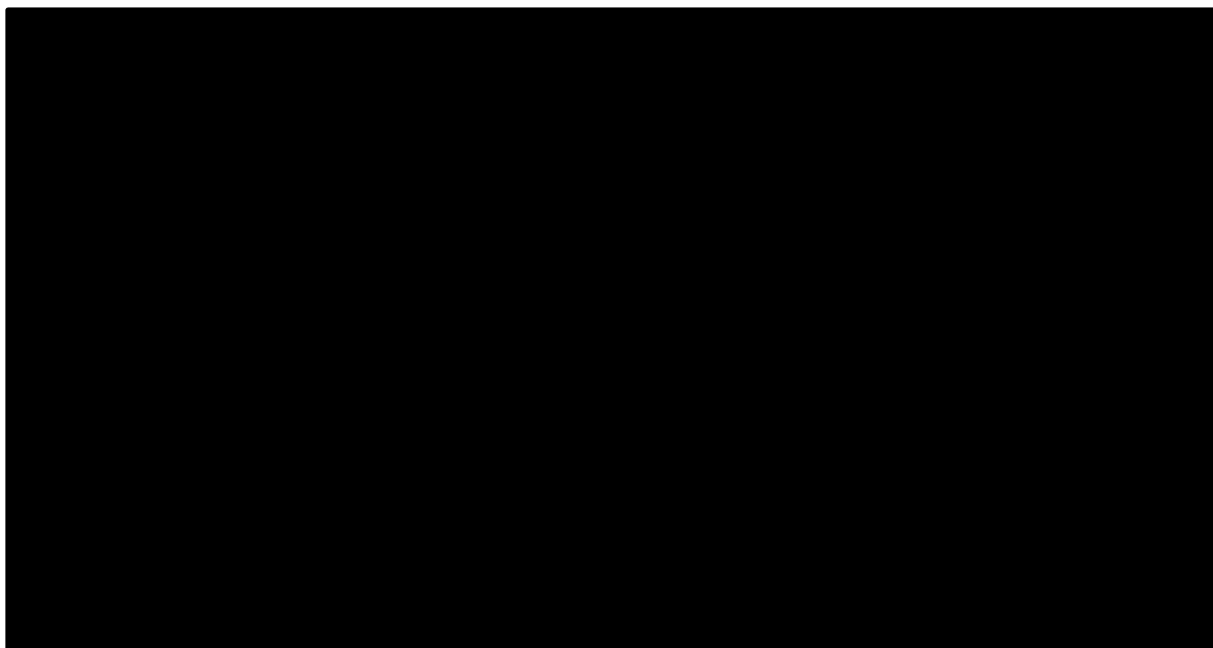
Tabela 71. DAS28 remisja, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badania ROSE, OPTION i TOWARD.

DAS28 remisje	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
█	█ █	█ █	█ █ █	█	█ █	█	█ █ █
█	█ █	█ █	█ █	█	█ █	█	█ █ █
█	█ █	█ █	█ █ █	█	█ █	█	█ █ █

Rycina 29. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na odsetek remisji wg DAS28.



Rycina 30. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na odsetek remisji wg DAS28.



### 8.2.1.2.1.3 12 miesięcy

Wyniki uzyskane w 12-miesięcznej obserwacji badania LITHE wskazały, że w grupie otrzymujących tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem poprawa stanu zdrowia zgodnie z kryteriami ACR była istotnie statystycznie częstsza w porównaniu z grupami otrzymujących metotreksat – patrz Tabela 72, Tabela 73 i Tabela 74.

Również odsetek pacjentów z remisją wg kryteriów DAS28 był istotnie statystycznie wyższy w grupie otrzymujących tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą otrzymujących metotreksat – patrz Tabela 75.

#### 8.2.1.2.1.3.1 ACR20

Tabela 72. ACR20, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja – badanie LITHE.

LITHE ACR20	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

#### 8.2.1.2.1.3.2 ACR50

Tabela 73. ACRb0, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja – badanie LITHE.

LITHE ACR50	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

#### 8.2.1.2.1.3.3 ACR70

Tabela 74. ACR70, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja – badanie LITHE.

LITHE ACR70	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

8.2.1.2.1.3.4 DAS28 remisja

Tabela 75. Remisja DAS28, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja – badanie LITHE.

LITHE DAS28 remisja	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	



## 8.2.2 II linia

Tocilizumab w II linii leczenia RZS – zestawienie wyników dla ocenianych punktów końcowych.

Badanie	N	ACR20, n (%)	ACR50, n (%)	ACR 70, n (%)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	N	DAS28/ Zmiana DAS28	DAS28 remi- sja, n (%)	DAS28 ≤3,2, n (%)	Zmiana HAQ	EULAR n (%)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 8.2.2.1 Terapia skojarzona

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tocilizumab w II linii leczenia biologicznego – badanie RADIATE. W badaniu tym chorzy otrzymywali tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem (grupa 1.) albo metotreksat (grupa 2.).

#### 8.2.2.1.1 Tocilizumab + metotreksat vs metotreksat

##### 8.2.2.1.1.1 6 miesięcy

W badaniu RADIATE ocena przeprowadzona na koniec 24-tygodniowej obserwacji wykazała, że w grupie otrzymujących tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR czy remisję wg DAS28 był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z tym w grupie otrzymujących metotreksat – patrz Tabela 76, Tabela 77, Tabela 78 i Tabela 79.

##### 8.2.2.1.1.1.1 ACR20

Tabela 76. ACR20, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.

RADIATE ACR20	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

8.2.2.1.1.1.2 ACR50

Tabela 77. ACR20, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.

RADIATE ACR50	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

8.2.2.1.1.1.3 ACR70

Tabela 78. ACR20, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.

RADIATE ACR70	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

8.2.2.1.1.1.4 Remisja wg DAS28

Tabela 79. Remisja wg DAS28, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.

RADIATE Remisja DAS28	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

### 8.3 Porównania pośrednie

Ponieważ nie zidentyfikowano różnic w zakresie charakterystyki pacjentów i metodyki prowadzenia badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego. Ze względu na brak badań umożliwiających porównania bezpośrednie, jest to jedyna dostępna metoda kwantyfikacji wyników porównania skuteczności analizowanej interwencji i komparatorów.

Poniżej przedstawiono strukturę oraz podejście do wykonania porównań pośrednich dla analizowanej interwencji oraz komparatorów. Wyniki porównań pośrednich przedstawiono dla:

- I linia leczenia, monoterapia – rozdz. 8.3.1,
- I linia leczenia, terapia skojarzona z MTX – rozdz. 8.3.2,
- II (i dalsze) linia leczenia, monoterapia – rozdz. 8.3.3,
- II (i dalsze) linia leczenia, terapia skojarzona z MTX – rozdz. 8.3.4.

Tabela 80. Struktura i podejście do porównań pośrednich

	I linia	II linia i dalsze
TOC + MTX vs ADA + MTX	porównanie pośrednie poprzez MTX <u>horyzont (m-ce)</u> : 3, 6, 12 <u>badania dla TOC</u> : ROSE, LITHE, TOWARD, OPTION, CHARISMA <u>badania dla ADA</u> : ARMADA, DE019, Kim 2007, STAR	niemożliwe z uwagi na brak danych dla ADA+MTX
TOC + MTX vs ETA + MTX	porównanie pośrednie poprzez MTX <u>horyzont (m-ce)</u> : 3, 6, 12 <u>badania dla TOC</u> : ROSE, LITHE, TOWARD, OPTION, CHARISMA <u>badania dla ETA</u> : TEMPO (dane z różnych publikacji: Keystone 2009, Klareskog 2004, van der Heijde 2006), Weinblatt 1999	niemożliwe z uwagi na brak danych dla ETA+MTX
TOC + MTX vs INF + MTX	porównanie pośrednie poprzez MTX <u>horyzont (m-ce)</u> : 3 (tu uwzględniono wyniki aż do 18. tyg. w badaniu Zhang 2006), 6, 12 <u>badania dla TOC</u> : ROSE, LITHE, TOWARD, OPTION, CHARISMA <u>badania dla IFX</u> : Maini 1998, ATTRACT, START, Abe 2006, Zhang 2006, ATTEST	niemożliwe z uwagi na brak danych dla IFX+MTX
TOC + MTX vs RTX + MTX	n.a. (RTX nie jest stosowany w I linii)	porównanie pośrednie poprzez MTX <u>horyzont (m-ce)</u> : 3, 6 <u>badania dla TOC</u> : RADIATE <u>badania dla RTX</u> : REFLEX
TOC vs ADA	porównanie bezpośrednie na podstawie badania ADACTA	niemożliwe z uwagi na brak danych dla ADA

TOC vs ETA	porównanie pośrednie przez PLC lub MTX horyzont (m-ce): 3 (przez placebo), 6 (przez MTX) badania dla TOC: Nishimoto 2004, SATORI badania dla ETA: TEMPO (różne publikacje), Moreland 1997, Moreland 1999	niemożliwe z uwagi na brak danych dla ETA
------------	---	---

### 8.3.1 Pierwsza linia leczenia, monoterapia

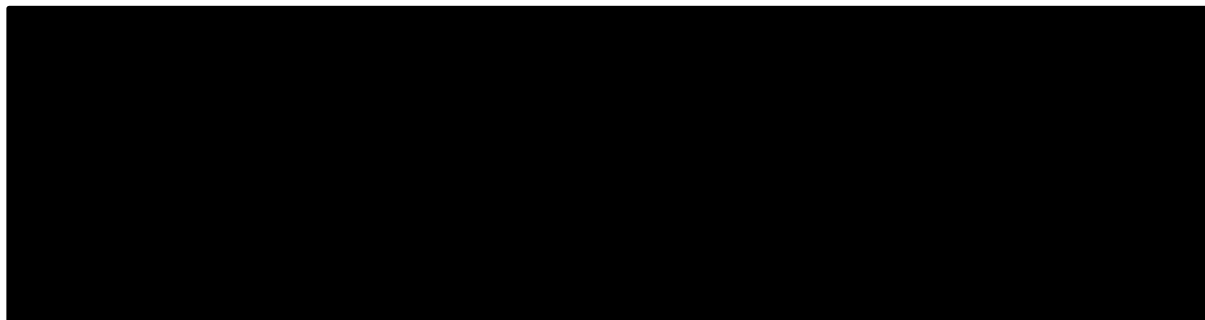
#### 8.3.1.1 Tocilizumab vs Etanercept

##### 8.3.1.1.1 3 miesiące (poprzez wspólny komparator PLC)

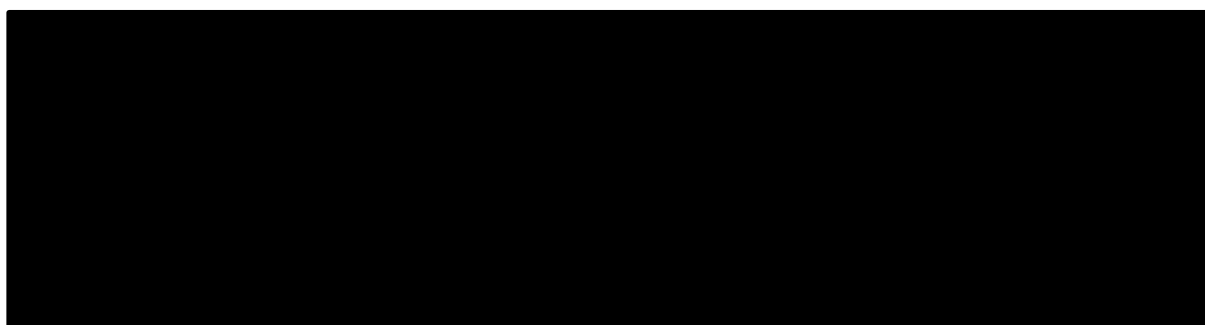
###### 8.3.1.1.1.1 ACR20

Porównanie ETA vs PLC wykonano w oparciu o 2 badania. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ETA zarówno dla miar względnych jak i bezwzględnych. Wyniki porównania pośredniego ETA vs TOC zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę TOC (dla miar względnych i bezwzględnych).

Rycina 31 Metaanaliza efektywności etanerceptu w porównaniu z placebo w ujęciu względnym ze względu na ACR20.



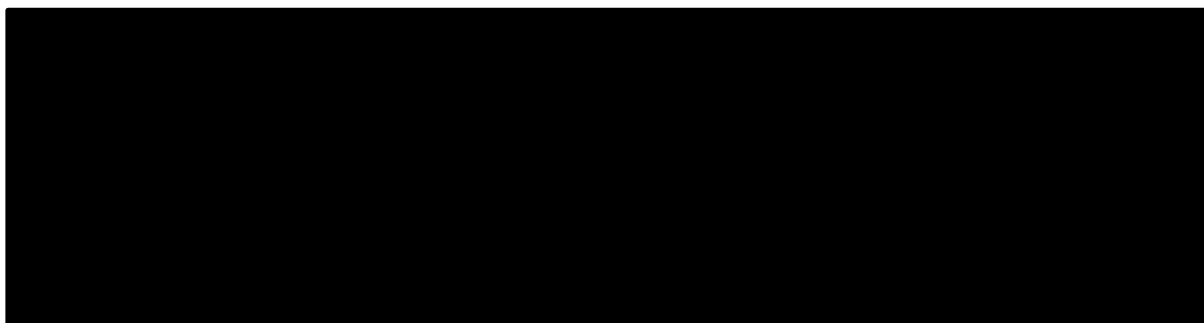
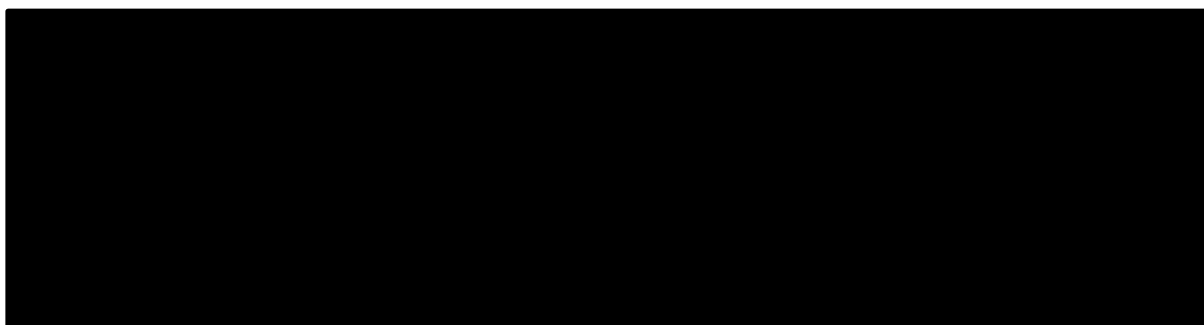
Rycina 32 Metaanaliza efektywności etanerceptu w porównaniu z placebo w ujęciu bezwzględnym ze względu na ACR20.



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI


### 8.3.1.1.1.2 ACR50

Porównanie ETA vs PLC wykonano w oparciu o 2 badania. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ETA zarówno dla miar względnych jak i bezwzględnych. Wyniki porównania pośredniego ETA vs TOC zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę TOC dla miar względnych, oraz na nieistotną statystycznie przewagę ETA dla miar bezwzględnych.

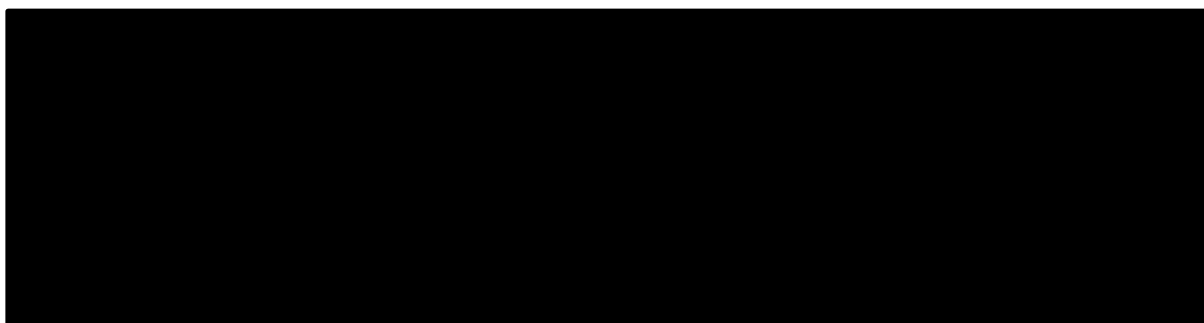
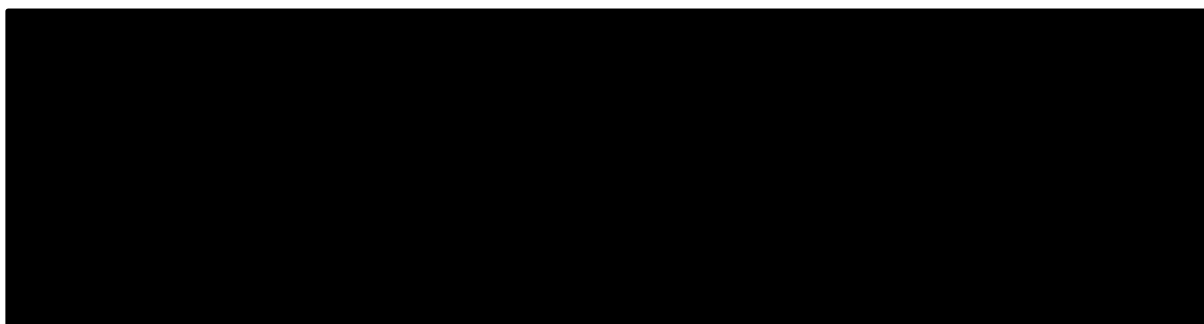


Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI

### 8.3.1.1.1.3 ACR70

Porównanie ETA vs PLC wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ETA zarówno dla miar względnych jak i bezwzględnych. Wyniki

porównania pośredniego ETA vs TOC zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę TOC (dla obu miar).

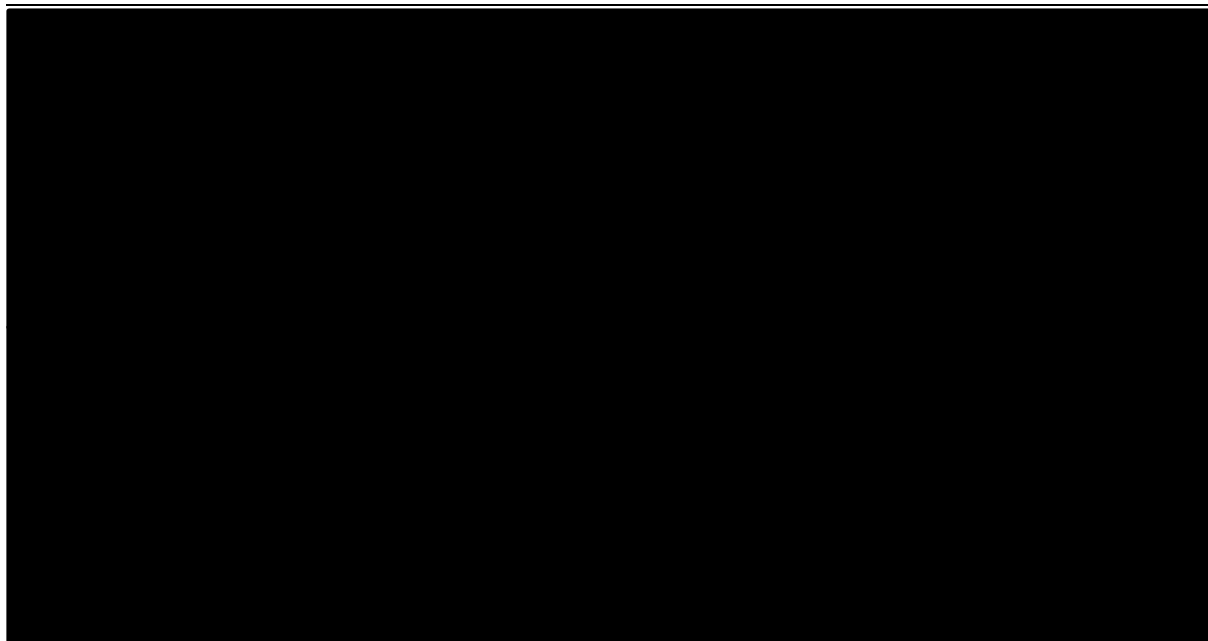


Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■
■		■	■	■	■

### 8.3.1.1.2 6 miesięcy (poprzez wspólny komparator MTX)

#### 8.3.1.1.2.1 ACR20

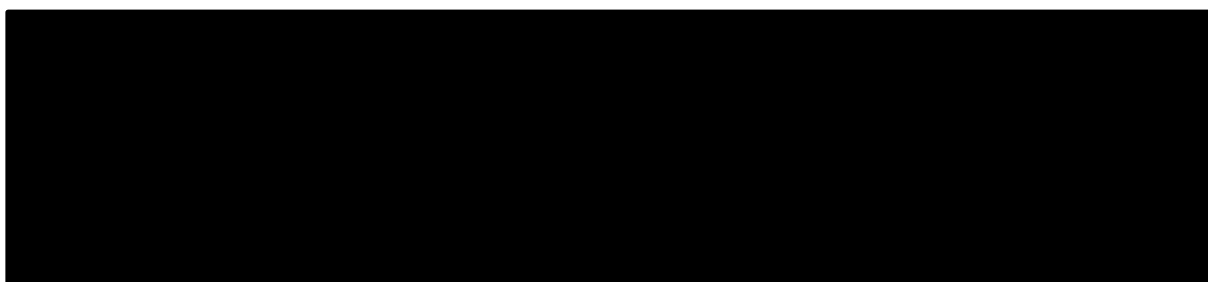
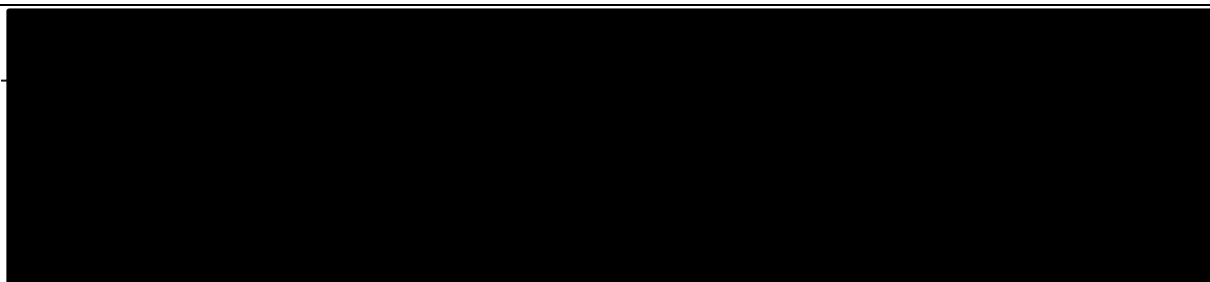
Porównanie ETA vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę MTX zarówno dla miar względnych jak i bezwzględnych. Wyniki porównania pośredniego ETA vs TOC zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę TOC (dla miary względnej i bezwzględnej).



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■
■		■	■	■	■

#### 8.3.1.1.2.2 ACR50

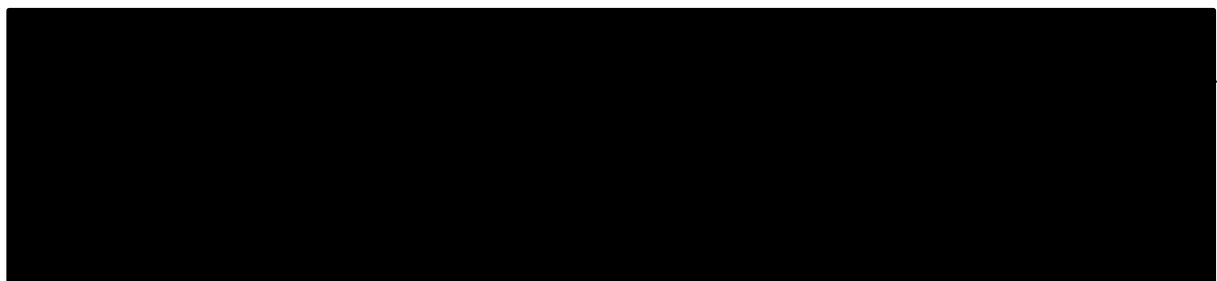
Porównanie ETA vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki porównania pośredniego ETA vs TOC zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę TOC zarówno dla miar względnych jak i bezwzględnych.



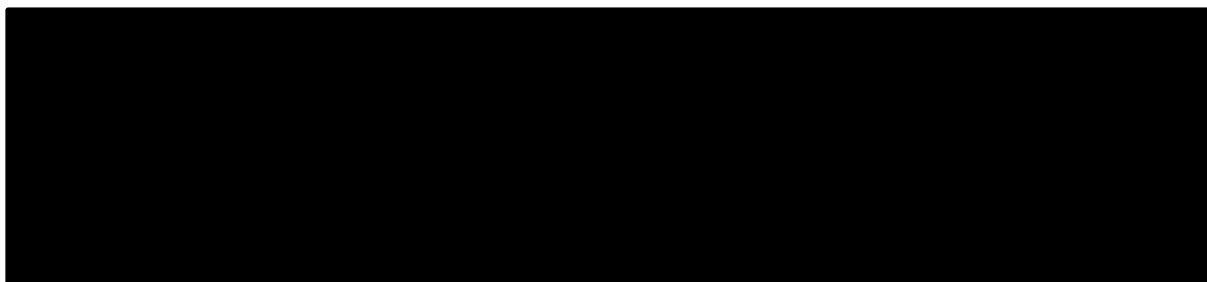
Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■
■		■	■	■	■

**8.3.1.1.2.3 ACR70**

Porównanie ETA vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ETA (zarówno dla miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego ETA vs TOC zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę TOC (dla obu miar).



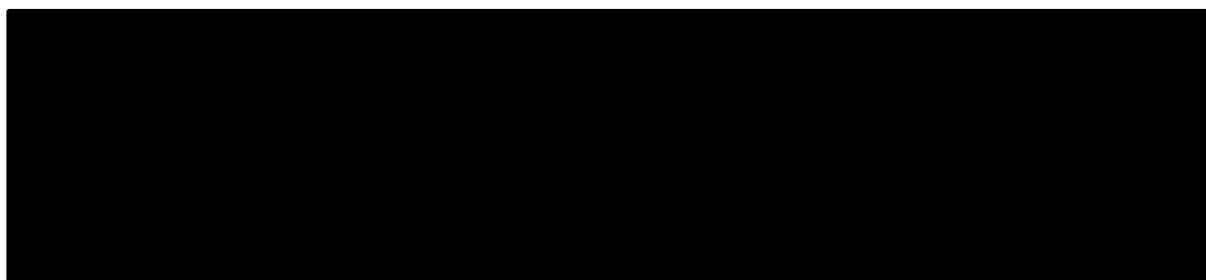
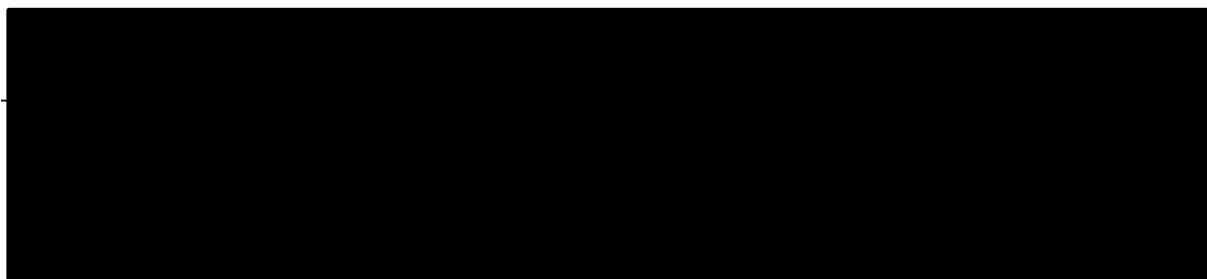




Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■

#### 8.3.1.1.2.4 Remisje DAS28

Porównanie ETA vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki porównania pośredniego ETA vs TOC zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę TOC (zarówno dla miar względnych jak i bezwzględnych).



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI

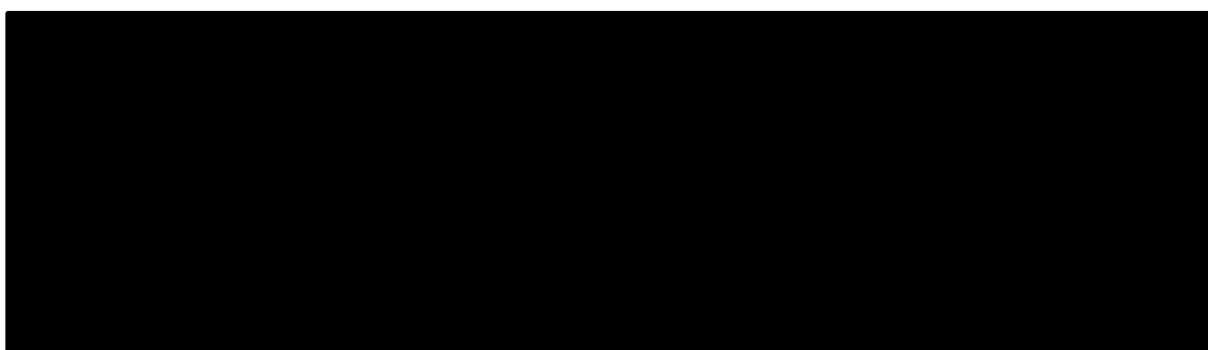
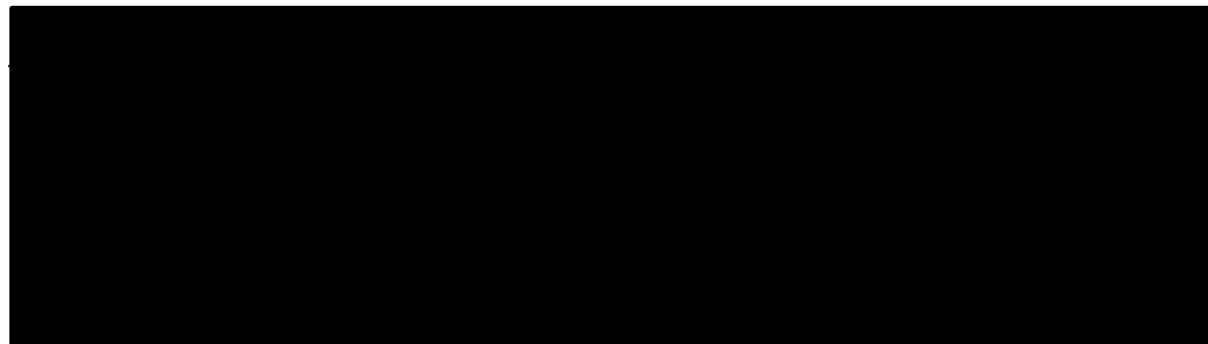
### 8.3.2 Pierwsza linia leczenia, terapia skojarzona z MTX

#### 8.3.2.1 TOC + MTX vs ADA + MTX

##### 8.3.2.1.1 3 miesiące

##### 8.3.2.1.1.1 ACR20

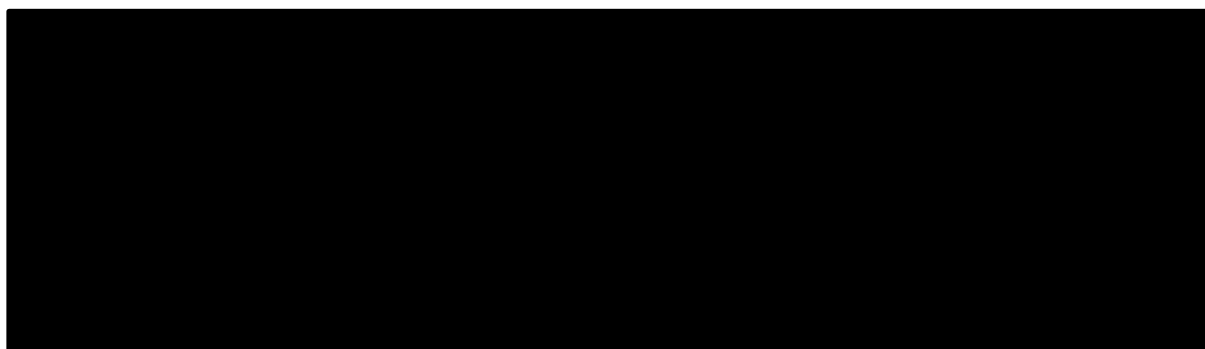
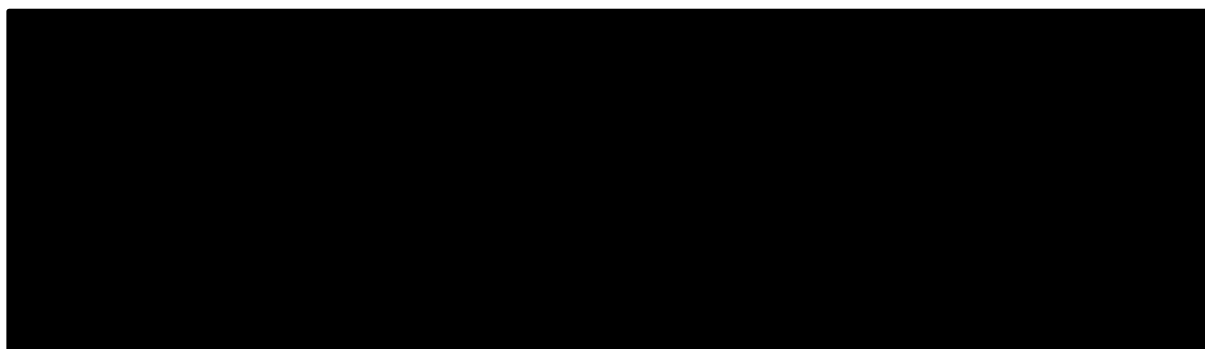
Porównanie ADA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 4 badania. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ADA+MTX dla miar względnych i bezwzględnych. Wyniki porównania pośredniego ADA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę ADA+MTX dla obu miar.



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**8.3.2.1.1.2 ACR50**

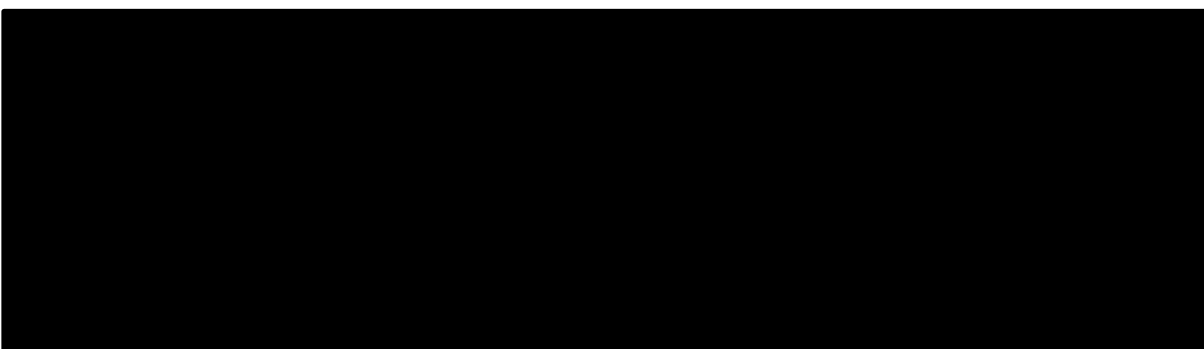
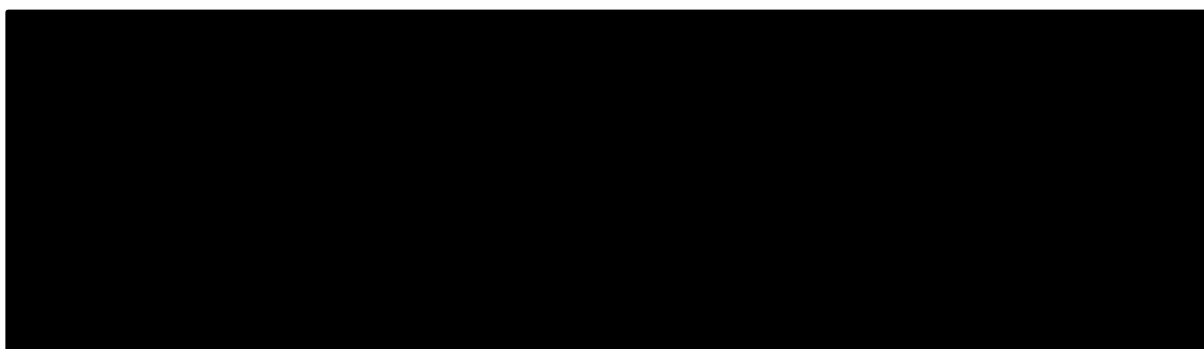
Porównanie ADA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 4 badania. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ADA+MTX (zarówno dla miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego ADA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę ADA+MTX dla obu miar.



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████

8.3.2.1.1.3 ACR70

Porównanie ADA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 4 badania. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ADA+MTX (zarówno dla miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego ADA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę ADA+MTX dla obu miar.

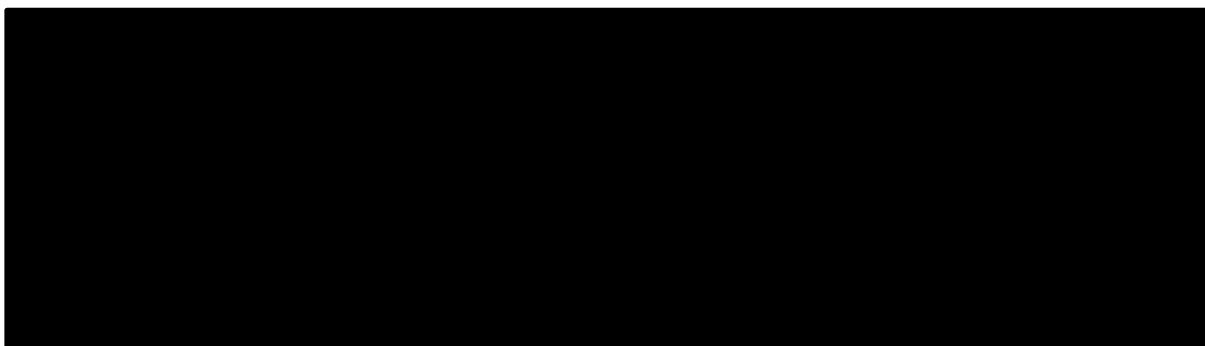
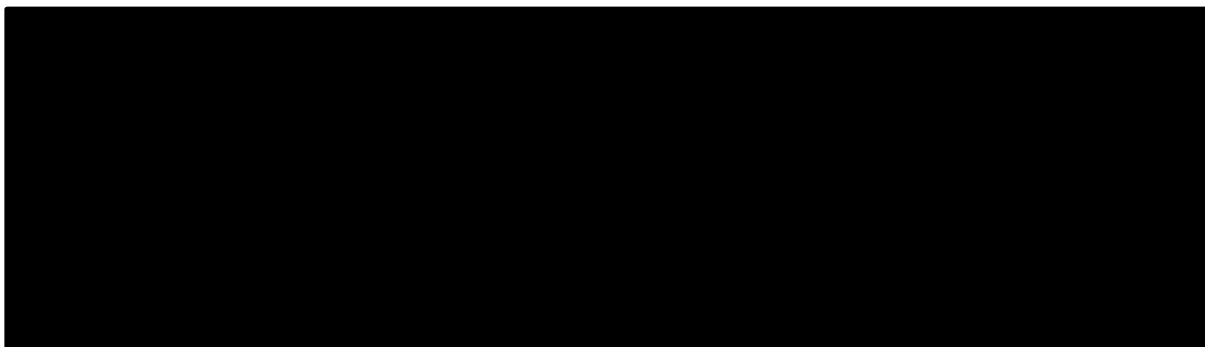


Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████

### 8.3.2.1.2 6 miesięcy

#### 8.3.2.1.2.1 ACR20

Porównanie ADA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 4 badania. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ADA+MTX (zarówno dla miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego ADA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę ADA+MTX dla obu miar.

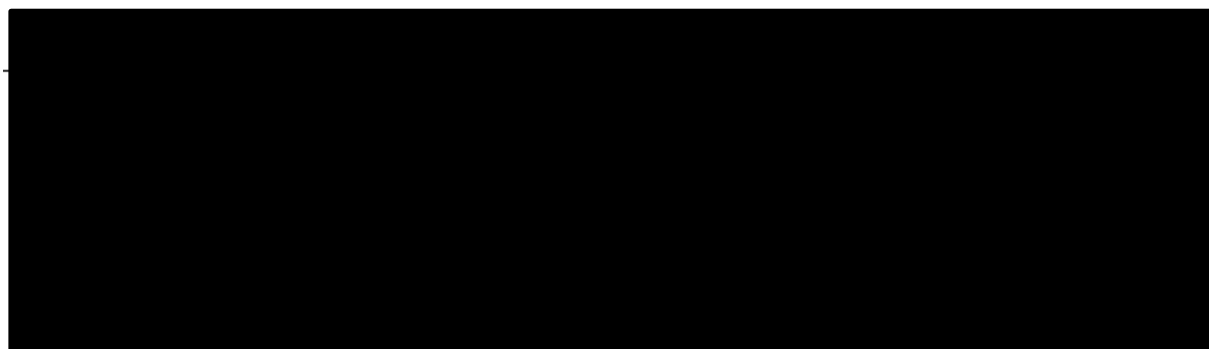
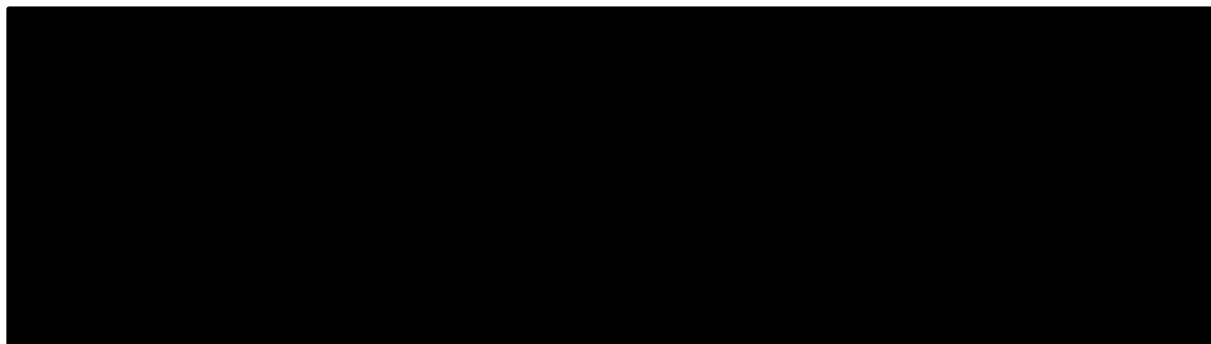


Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 8.3.2.1.2.2 ACR50

Porównanie ADA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 4 badania. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ADA+MTX (zarówno dla miar względnych jak i bez-

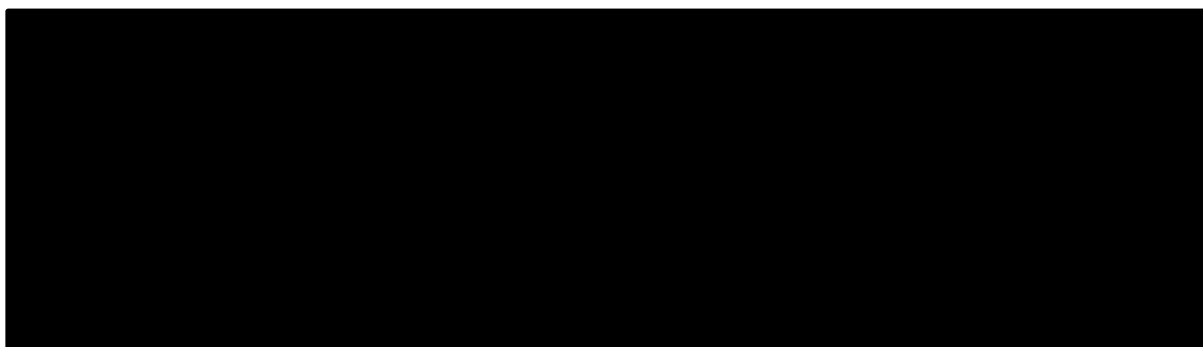
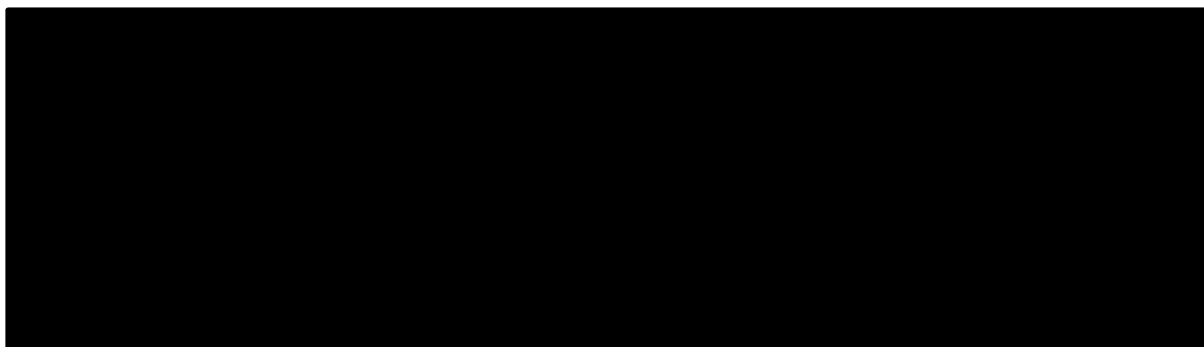
względnych). Wyniki porównania pośredniego ADA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę ADA+MTX dla obu miar.



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 8.3.2.1.2.3 ACR70

Porównanie ADA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 4 badania. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ADA+MTX (w zakresie miar względnych oraz bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego ADA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę TOC+MTX w zakresie miar względnych, oraz ADA+MTX w zakresie miar bezwzględnych.

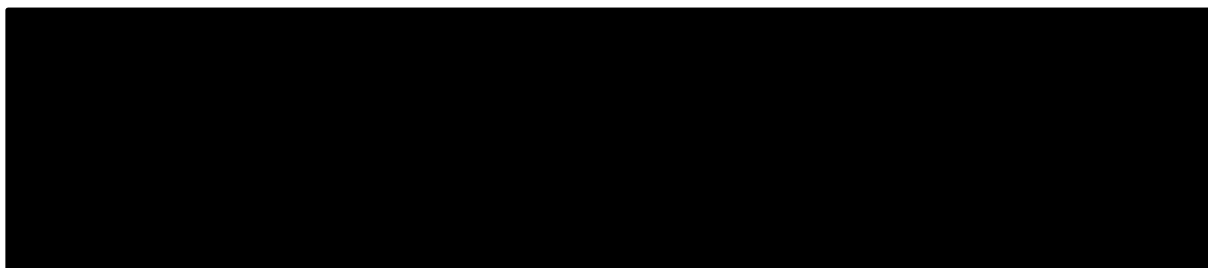
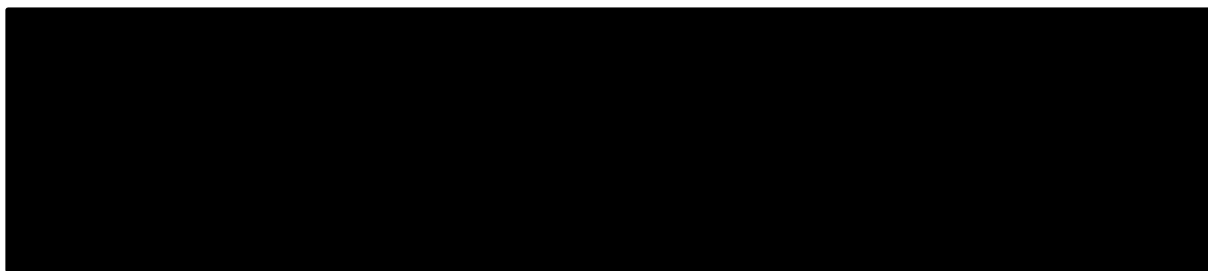


Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 8.3.2.1.3 12 miesięcy

#### 8.3.2.1.3.1 ACR20

Porównanie ADA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ADA+MTX (w zakresie miar względnych oraz bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego ADA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę ADA+MTX (dla obu miar).

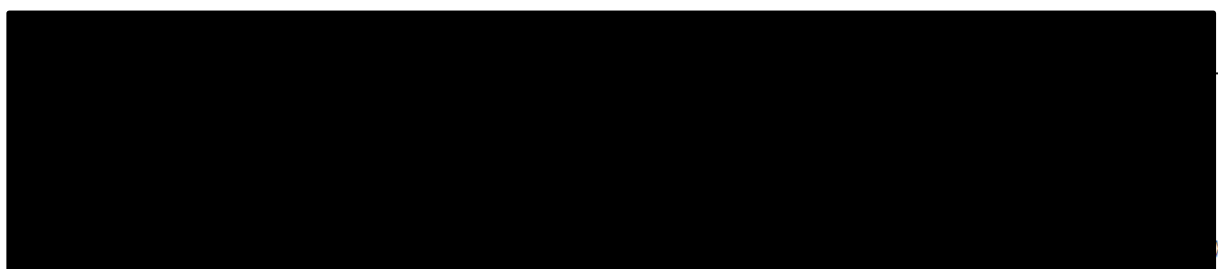
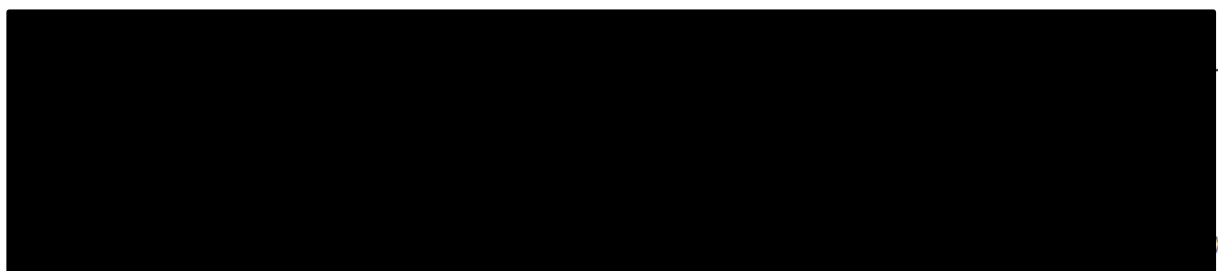


Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**8.3.2.1.3.2 ACR50**

Porównanie ADA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ADA+MTX (w zakresie miar względnych oraz bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego ADA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę ADA+MTX dla obu miar.

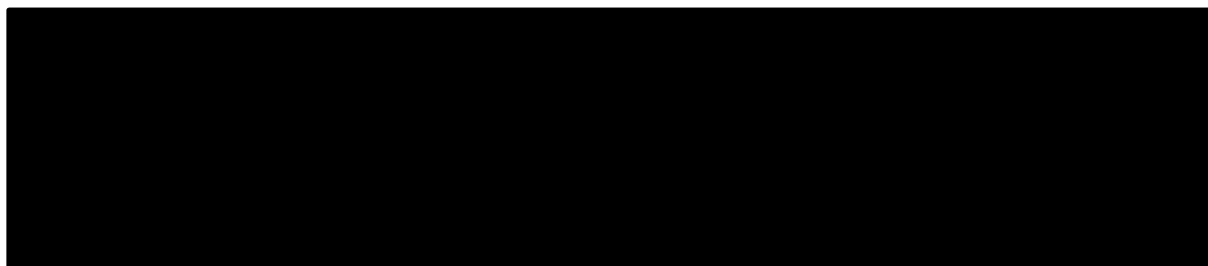
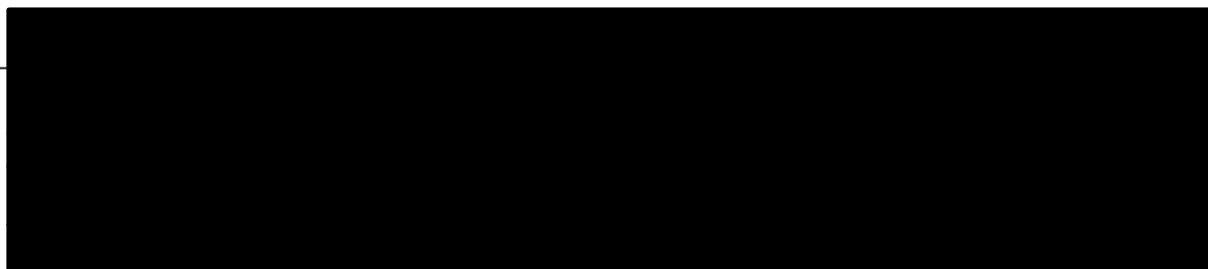




Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**8.3.2.1.3.3 ACR70**

Porównanie ADA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ADA+MTX (w zakresie miar względnych oraz bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego ADA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę ADA+MTX dla obu miar.



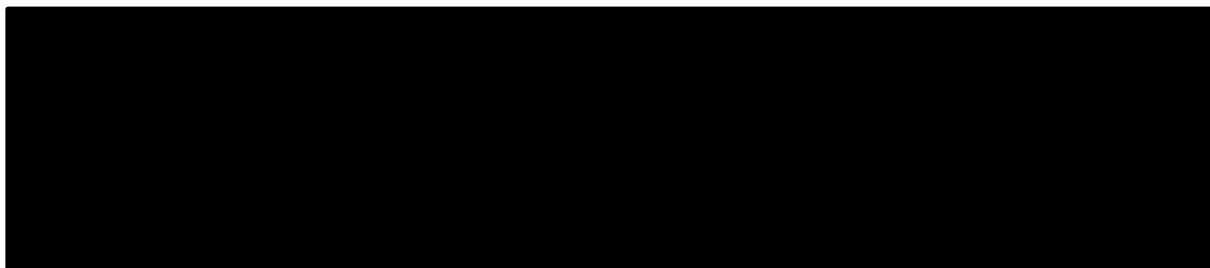
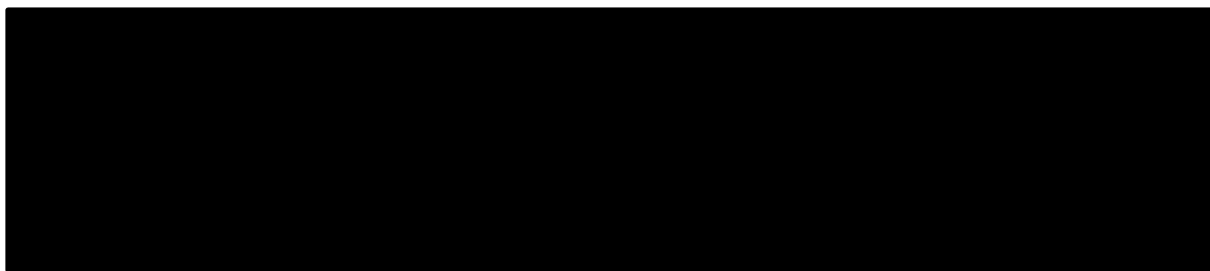
Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
█	█	█	█	█	█
█		█	█	█	█
█		█	█	█	█

### 8.3.2.2 TOC+MTX vs ETN+MTX

#### 8.3.2.2.1 3 miesiące

##### 8.3.2.2.1.1 ACR20

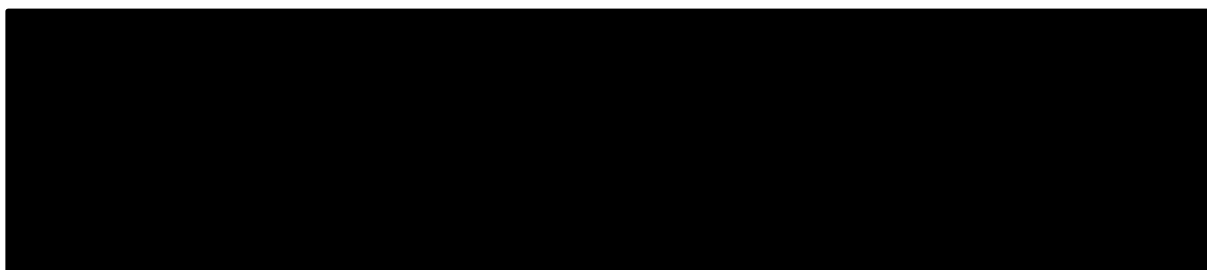
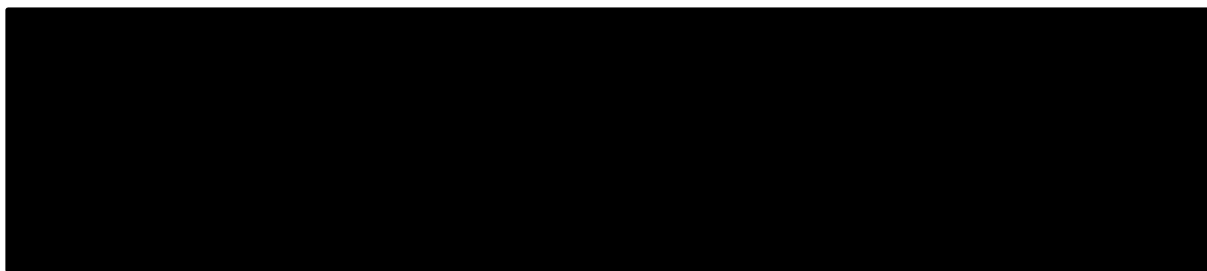
Porównanie ETA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ETA+MTX (w zakresie miar względnych oraz bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego ETA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę ETA+MTX (dla obu miar).



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 8.3.2.2.1.2 ACR50

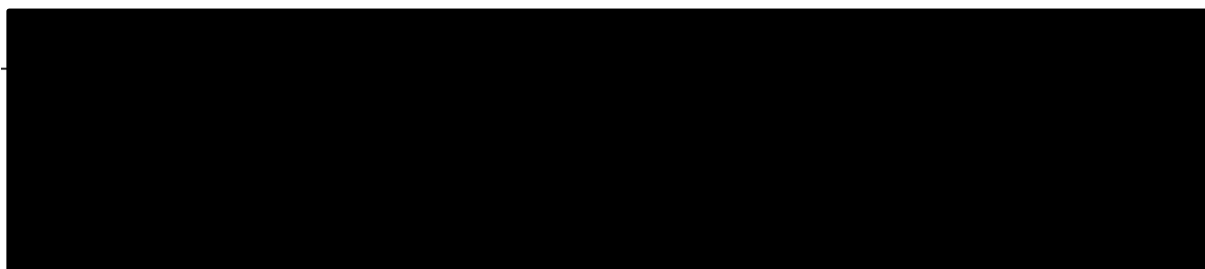
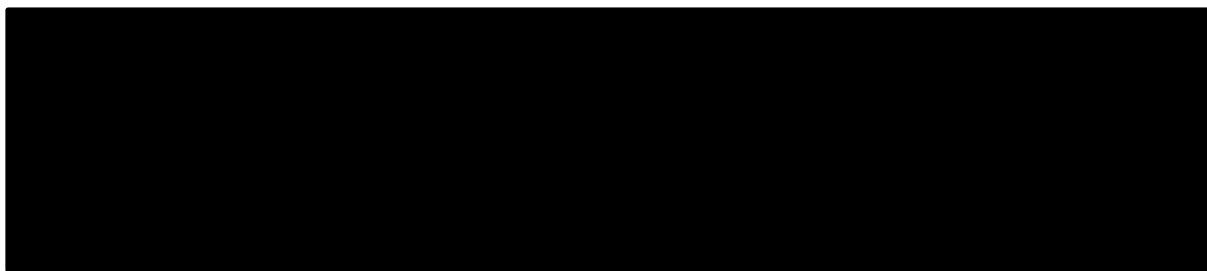
Porównanie ETA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ETA+MTX (zarówno w zakresie miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego ETA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę ETA+MTX (dla obu miar).



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 8.3.2.2.1.3 ACR70

Porównanie ETA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę ETA+MTX w zakresie miar względnych oraz na istotną statystycznie przewagę ETA+MTX w zakresie miar bezwzględnych. Wyniki porównania pośredniego ETA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę ETA+MTX dla obu miar.

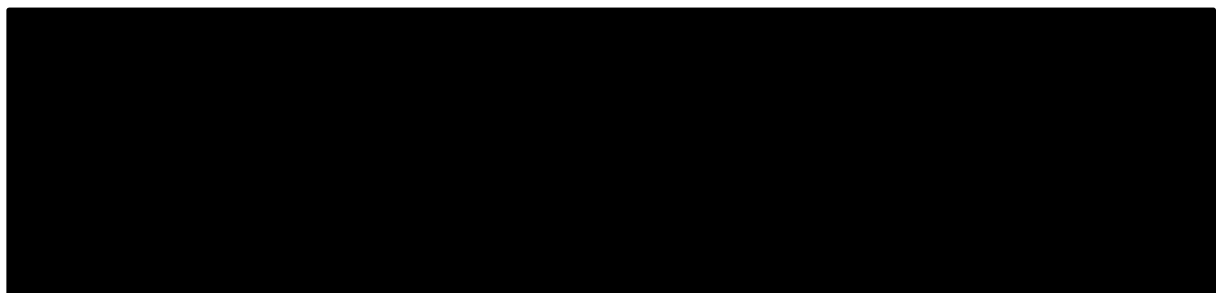
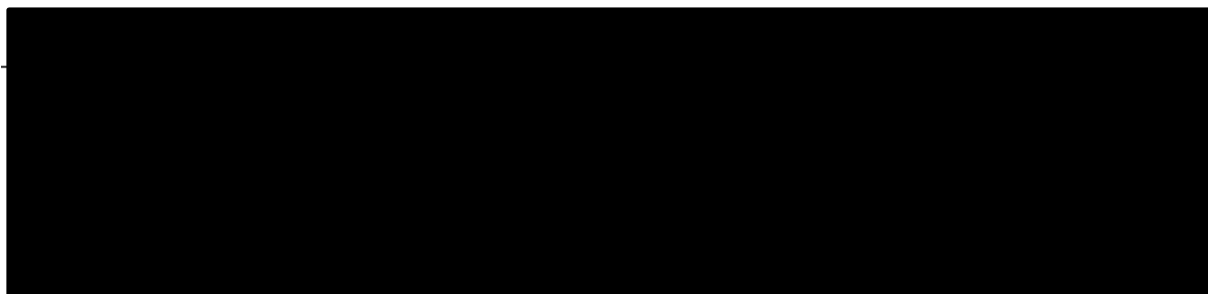


Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 8.3.2.2.2 6 miesięcy

#### 8.3.2.2.2.1 ACR20

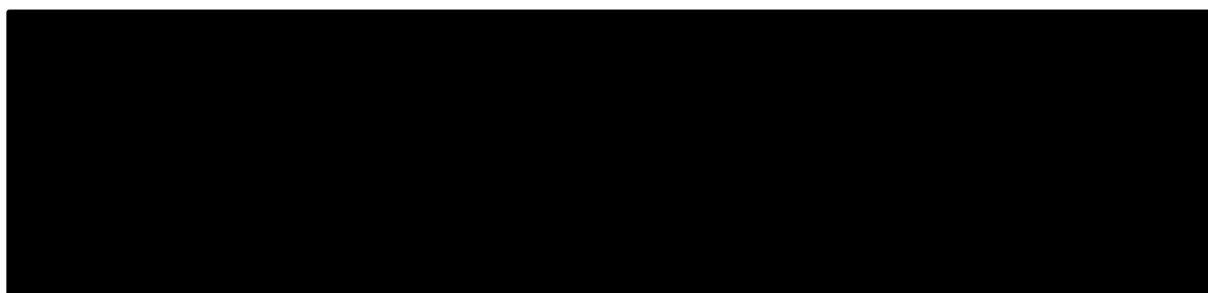
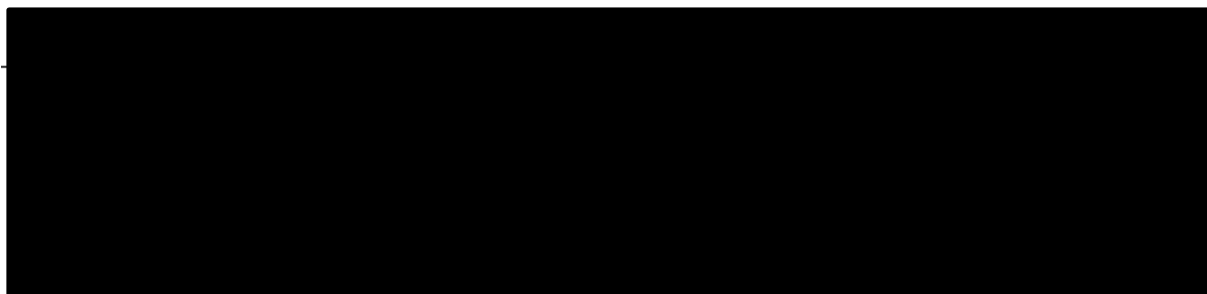
Porównanie ETA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 2 badania. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę ETA+MTX (zarówno w zakresie miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego ETA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę TOC+MTX.



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**8.3.2.2.2.2 ACR50**

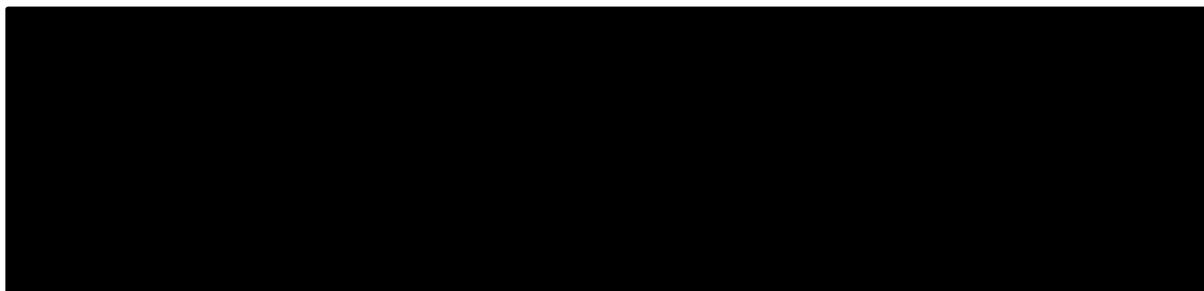
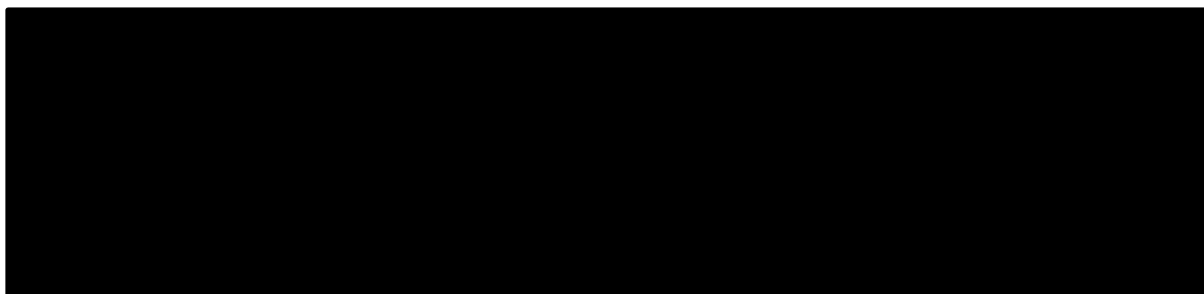
Porównanie ETA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 2 badania. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę ETA+MTX w zakresie miar względnych oraz na istotną statystycznie przewagę ETA+MTX w zakresie miar bezwzględnych. Wyniki porównania pośredniego ETA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę TOC+MTX w zakresie miar względnych oraz na nieistotną statystycznie przewagę ETA+MTX w zakresie miar bezwzględnych.



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 8.3.2.2.3 ACR70

Porównanie ETA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 2 badania. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ETA+MTX w zakresie miar względnych i bezwzględnych. Wyniki porównania pośredniego ETA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę TOC+MTX w zakresie miar względnych, oraz na nieistotną statystycznie przewagę ETA+MTX w zakresie miar bezwzględnych.

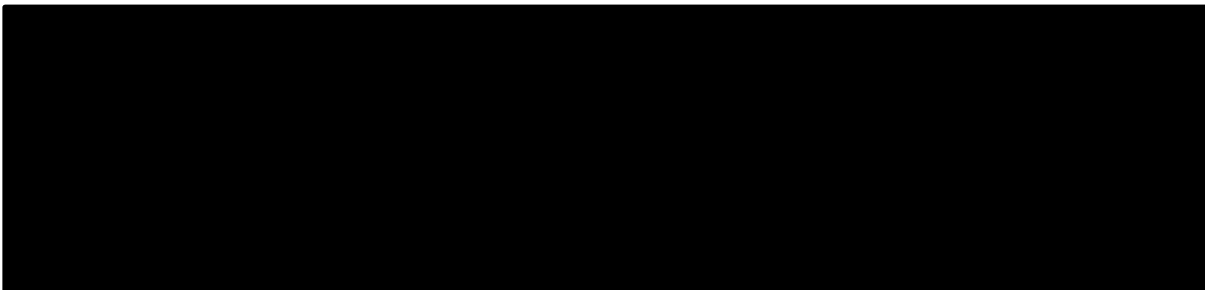
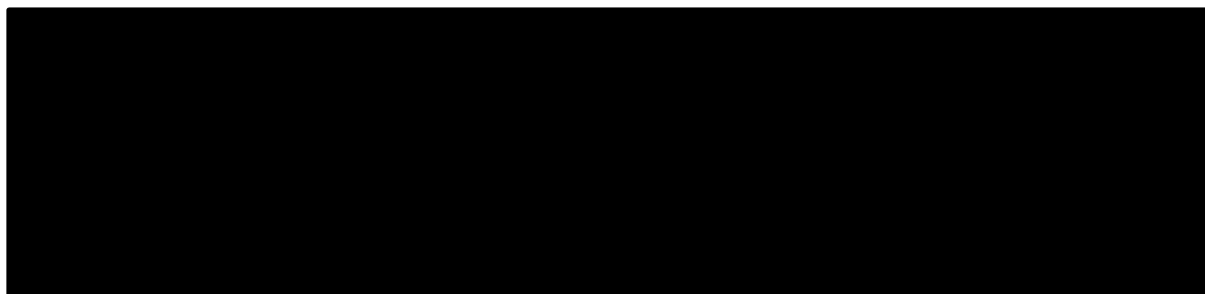


Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 8.3.2.2.4 Remisje DAS28

Porównanie ETA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ETA+MTX (zarówno w zakresie miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego ETA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę TOC+MTX dla obu miar.



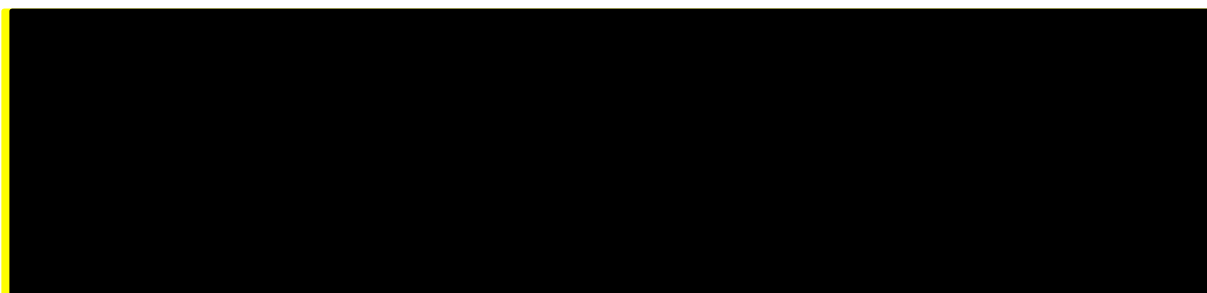
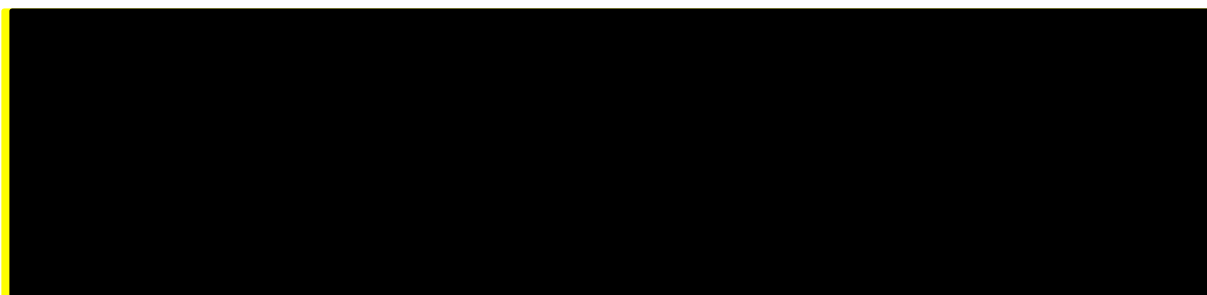


Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 8.3.2.2.3 12 miesięcy

#### 8.3.2.2.3.1 ACR20

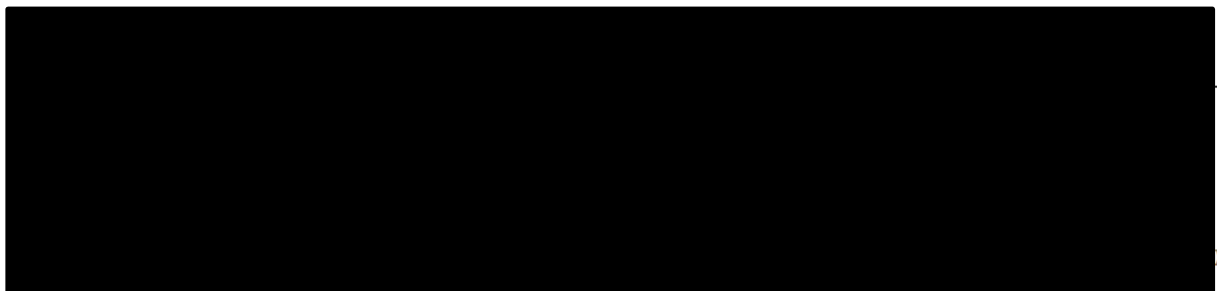
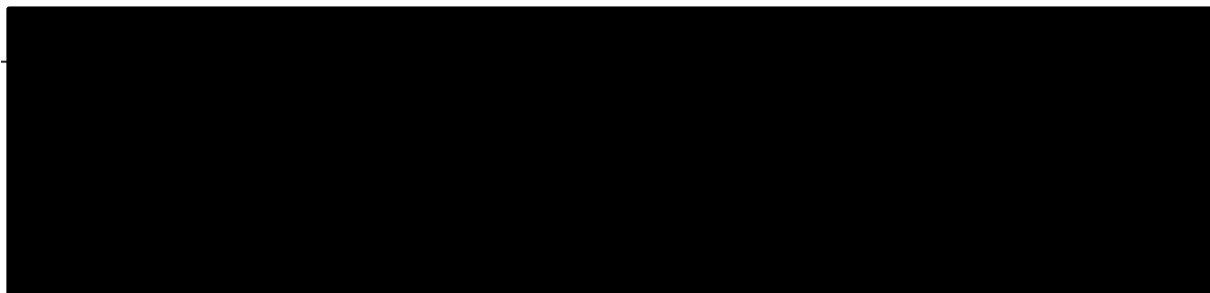
Porównanie ETA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ETA+MTX (zarówno w zakresie miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego ETA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę TOC+MTX dla obu miar.



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 8.3.2.2.3.2 ACR50

Porównanie ETA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ETA+MTX (zarówno w zakresie miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego ETA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę TOC+MTX dla miar względnych oraz nieistotną statystycznie przewagę dla miar bezwzględnych.

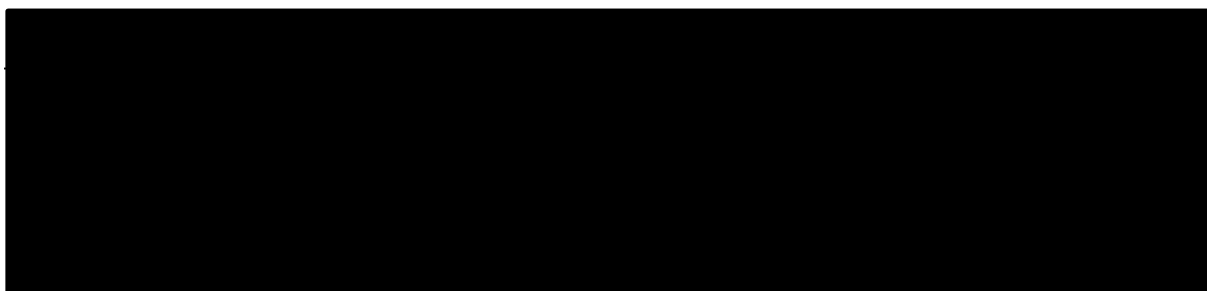
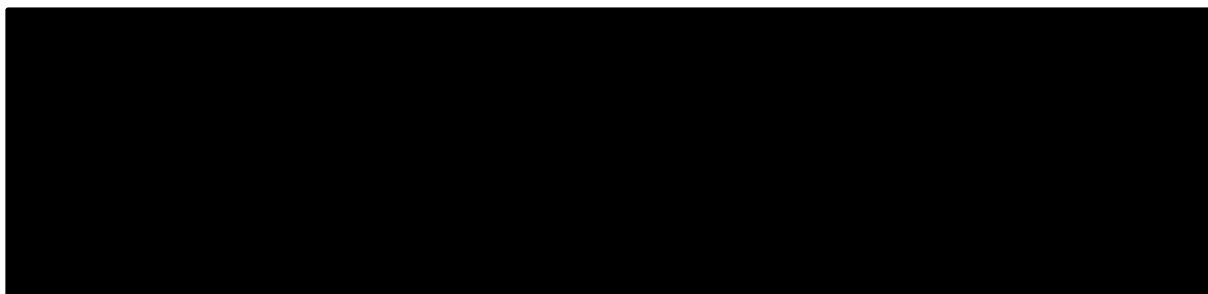


Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 8.3.2.2.3.3 ACR70

Porównanie ETA+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ETA+MTX (zarówno w zakresie miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego ETA+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę TOC+MTX dla miar względnych oraz na nieistotną statystycznie przewagę ETA+MTX dla miar bezwzględnych.



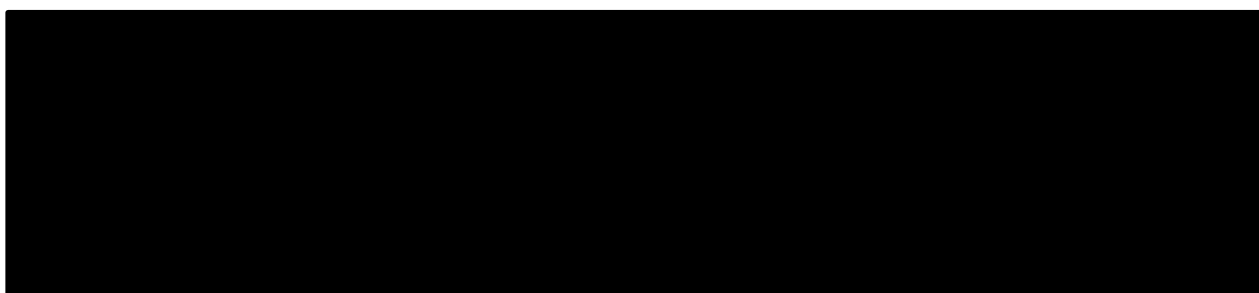


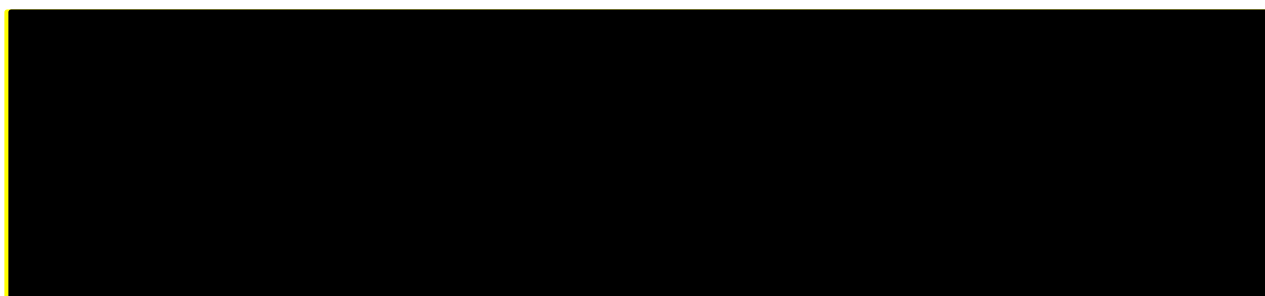
Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 8.3.2.3 TOC+MTX vs IFX+MTX

#### 8.3.2.3.1 3 miesiące

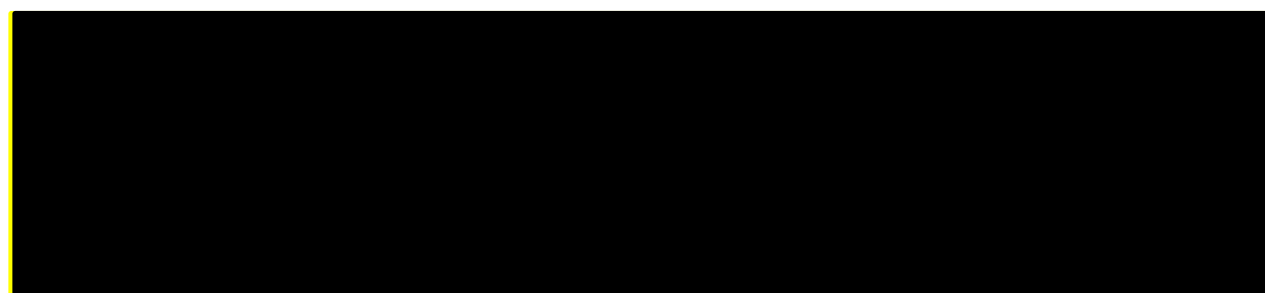
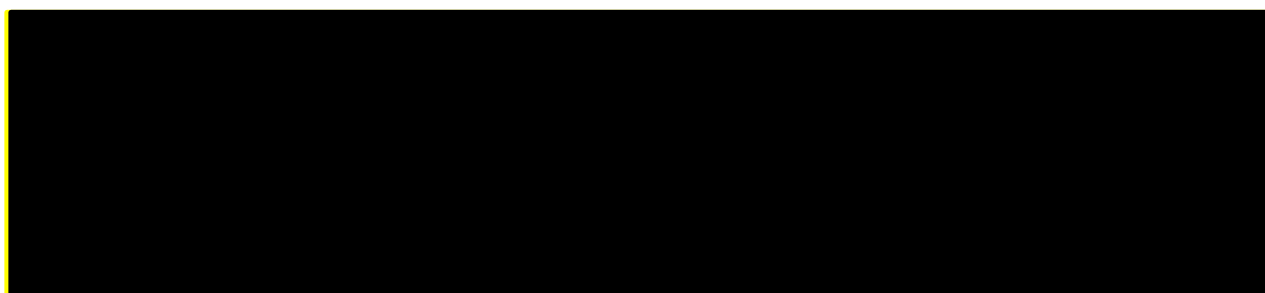
##### 8.3.2.3.1.1 ACR20





Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

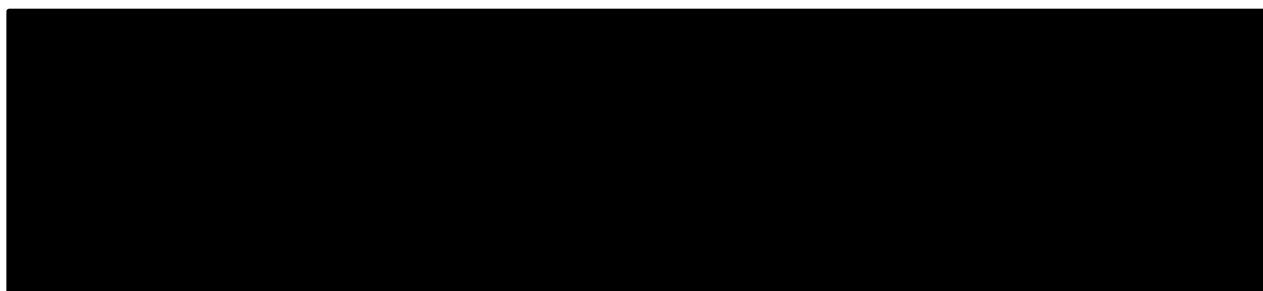
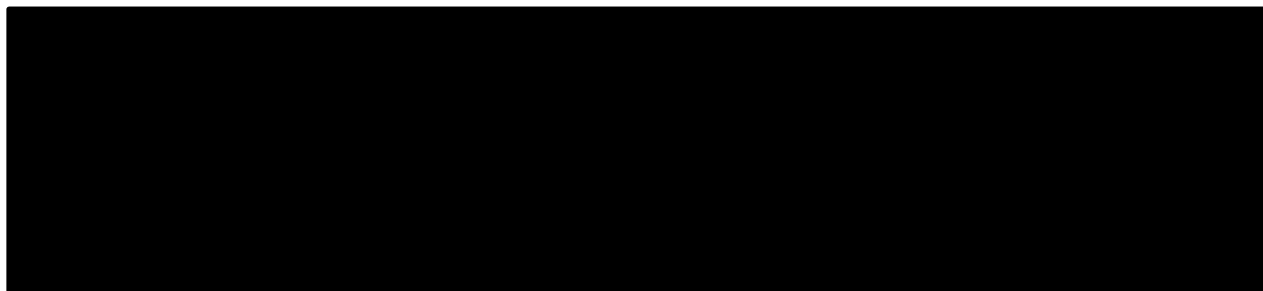
8.3.2.3.1.2 ACR50



Porównywane	Wspólny	OR	RD
-------------	---------	----	----

interwencje	komparator	oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI

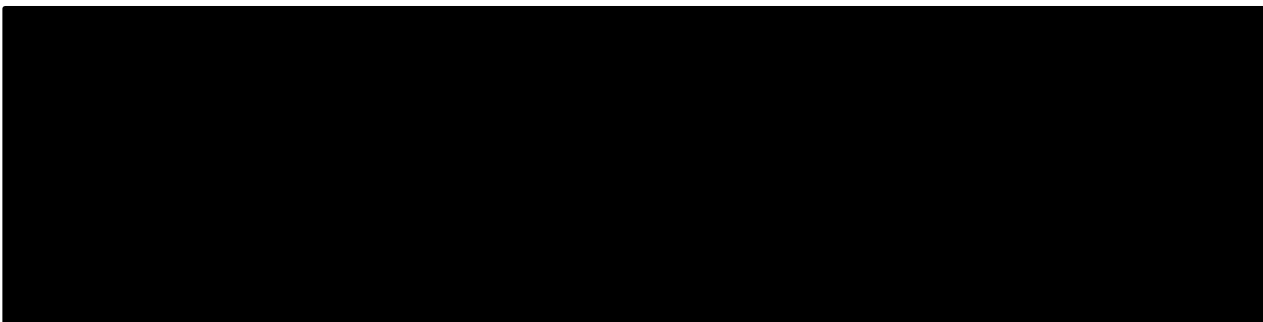
### 8.3.2.3.1.3 ACR70



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI

### 8.3.2.3.2 6 miesięcy

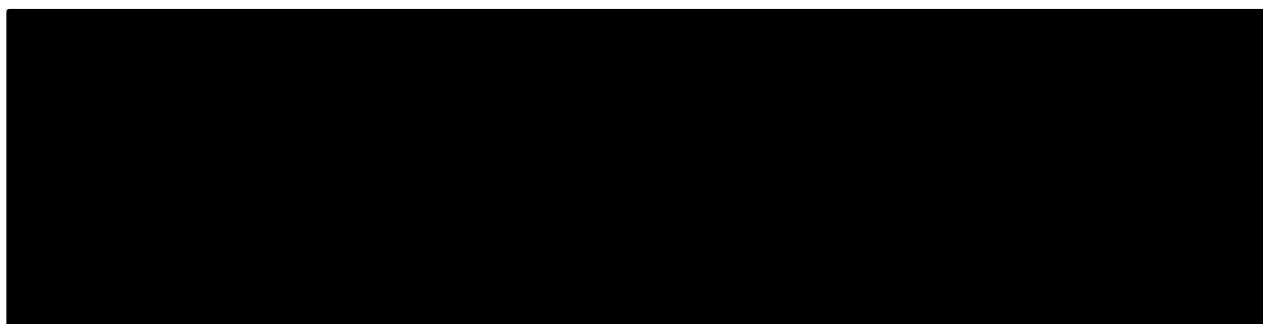
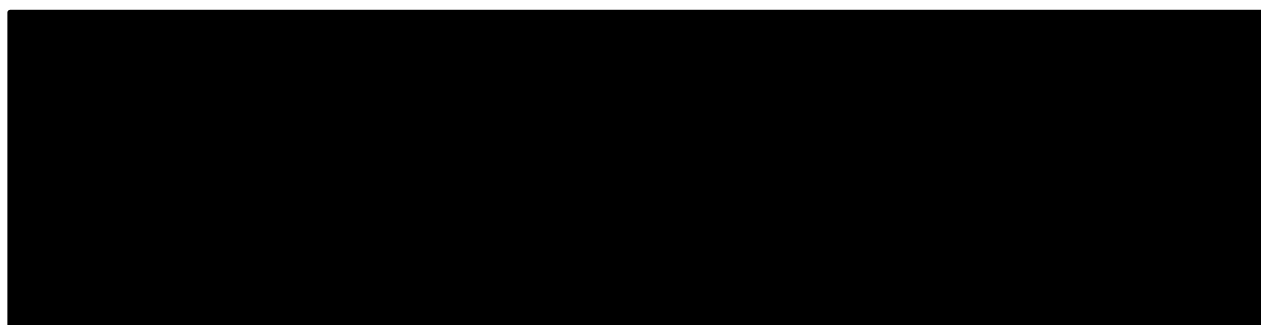
#### 8.3.2.3.2.1 ACR20





Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

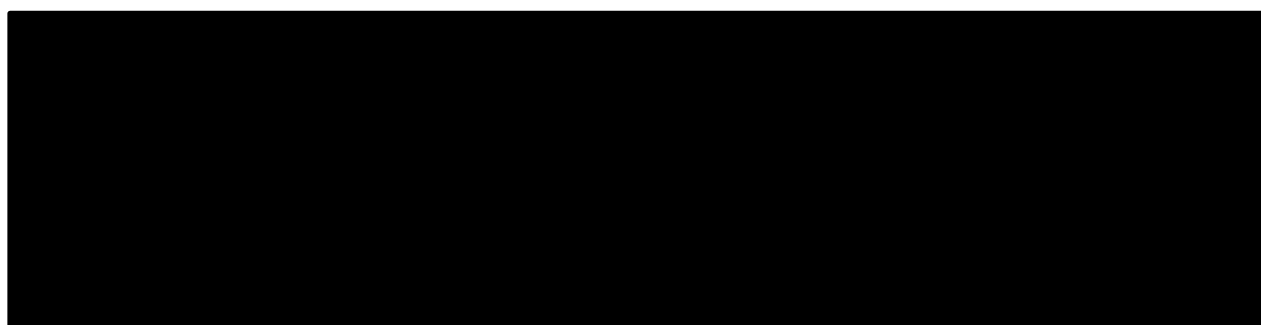
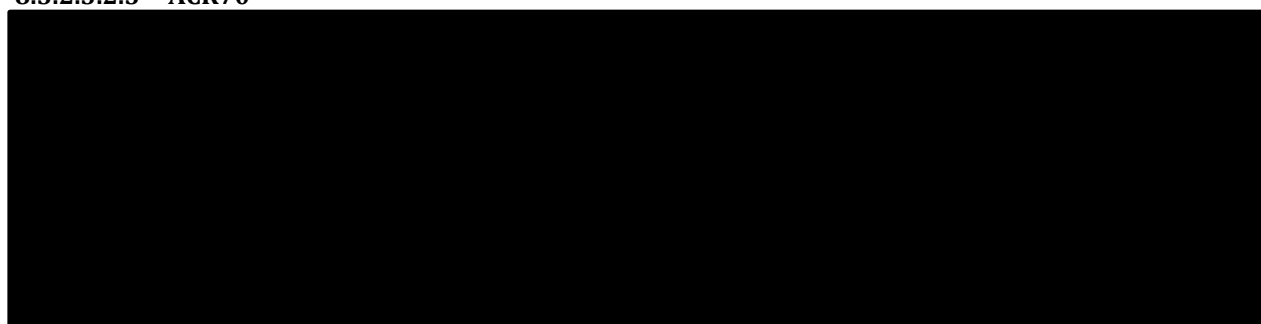
8.3.2.3.2.2 ACR50





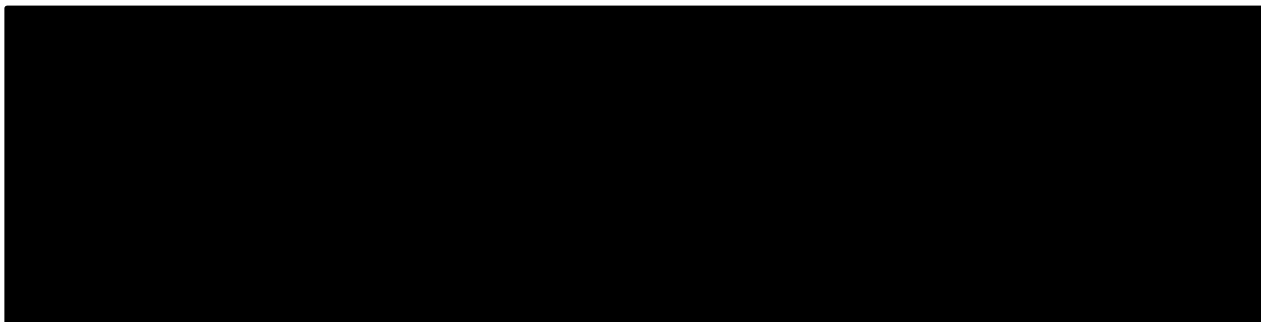
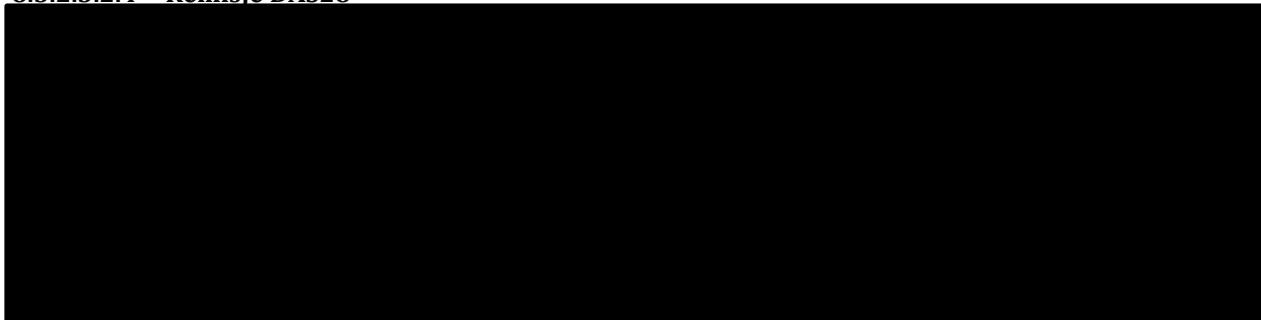
Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.3.2.3.2.3 ACR70



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

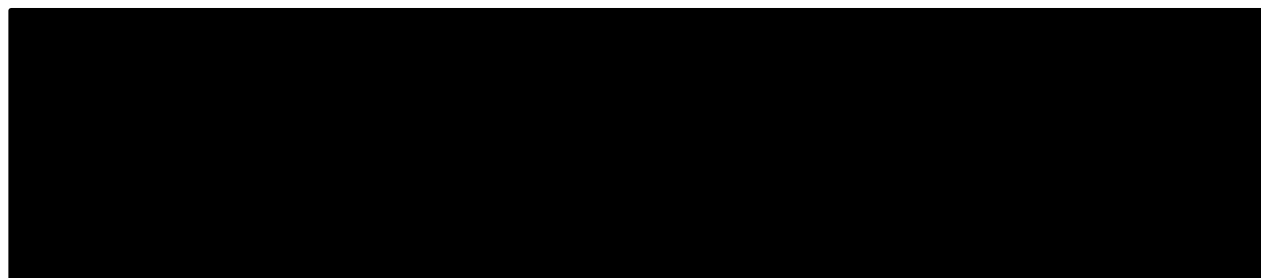
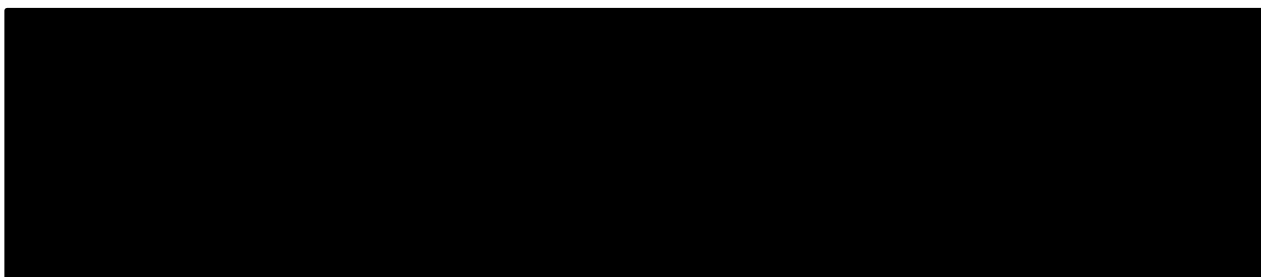
#### 8.3.2.3.2.4 Remisje DAS28



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

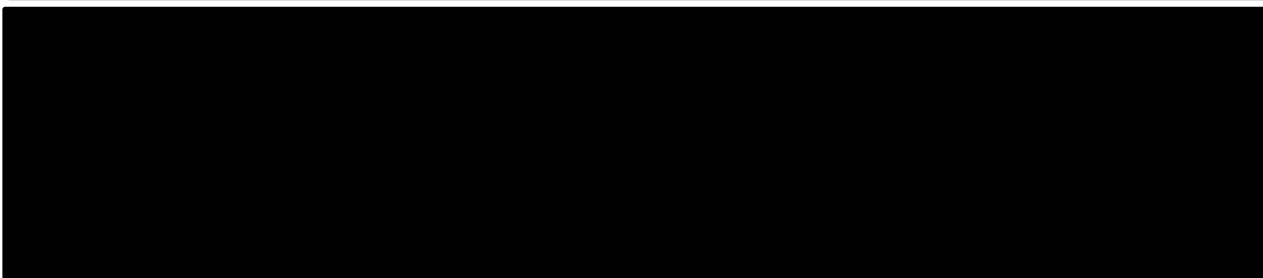
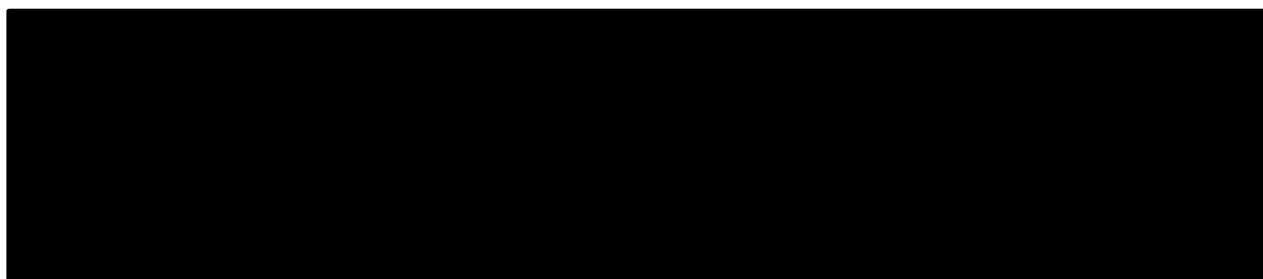
#### 8.3.2.3.3 12 miesięcy

##### 8.3.2.3.3.1 ACR20



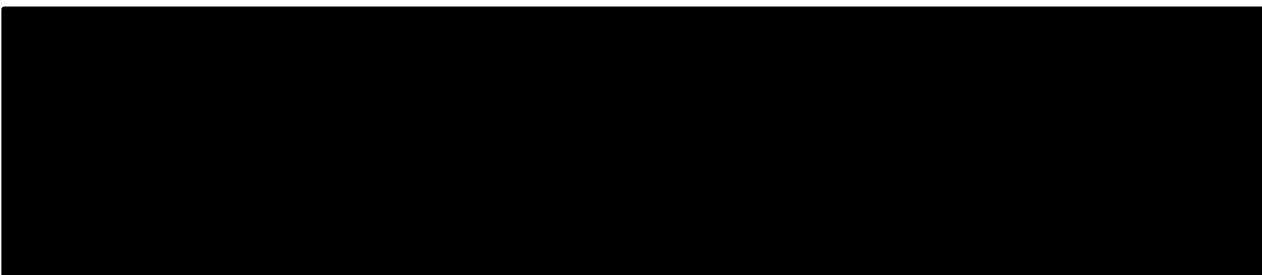
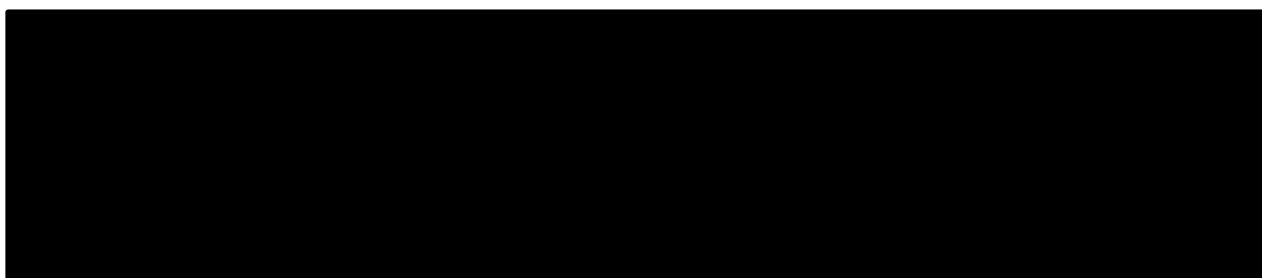
Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.3.2.3.3.2 ACR50



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 8.3.2.3.3.3 ACR70



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 8.3.3 Druga linia leczenia (i dalsze linie), monoterapia

Brak możliwych porównań.

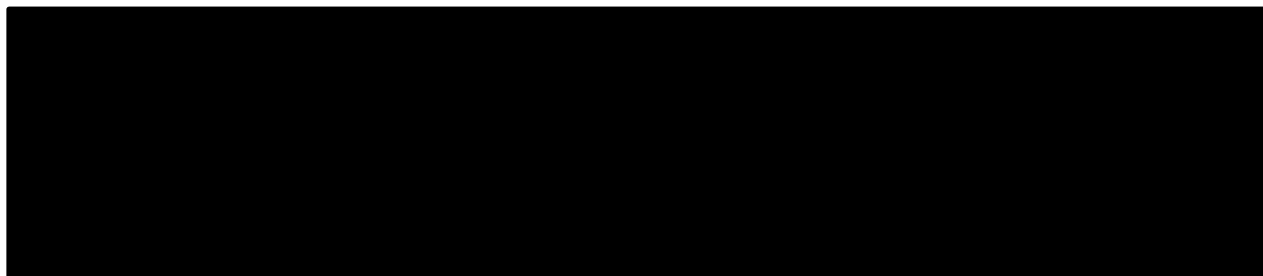
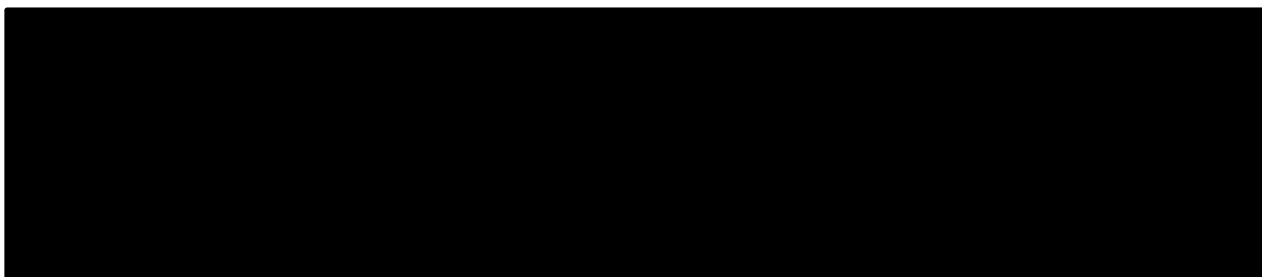
### 8.3.4 Druga linia leczenia (i dalsze linie), terapia skojarzona z MTX

#### 8.3.4.1 TOC+MTX vs RTX+MTX

##### 8.3.4.1.1 3 miesiące

##### 8.3.4.1.1.1 ACR20

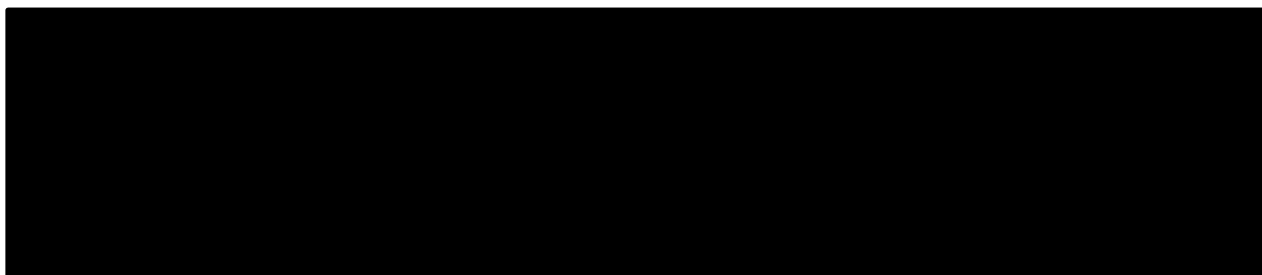
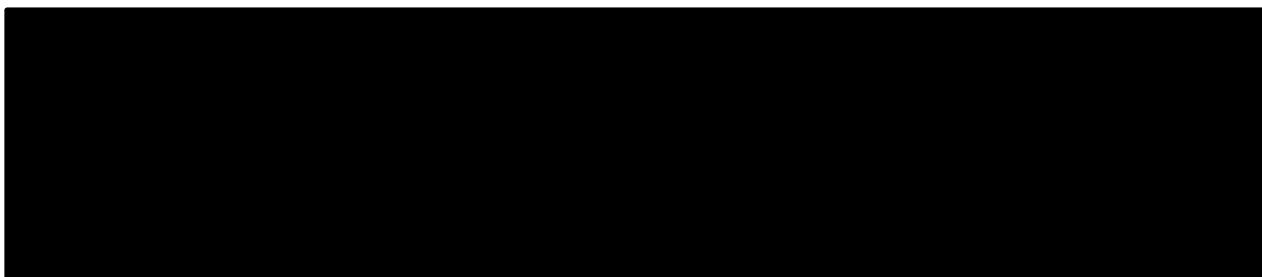
Porównanie RTX+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę RTX+MTX (zarówno w zakresie miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego RTX+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę RTX+MTX w zakresie miar względnych oraz na nieistotną statystycznie przewagę TOC+MTX w zakresie miar bezwzględnych.



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 8.3.4.1.1.2 ACR50

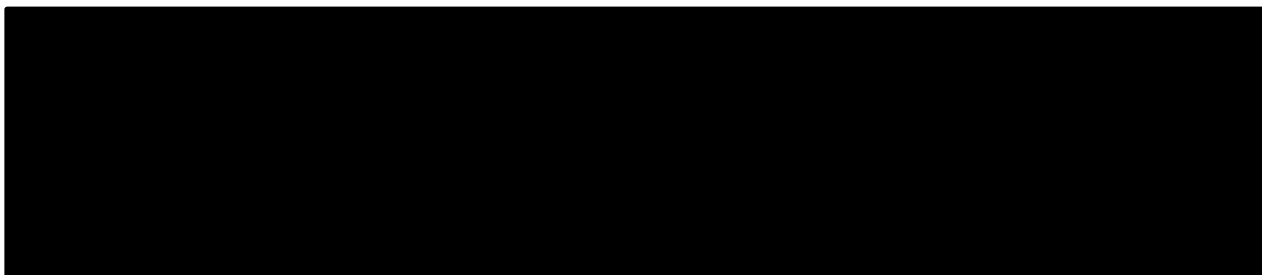
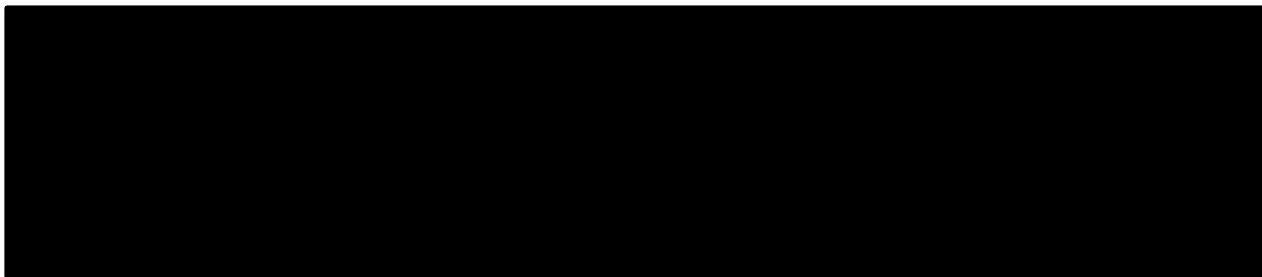
Porównanie RTX+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę RTX+MTX (zarówno w zakresie miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego RTX+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę TOC+MTX dla obu miar.



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**8.3.4.1.1.3 ACR70**

Porównanie RTX+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę RTX+MTX (zarówno w zakresie miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego RTX+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę TOC+MTX dla miar bezwzględnych oraz na nieistotną statystycznie przewagę w zakresie miar względnych.

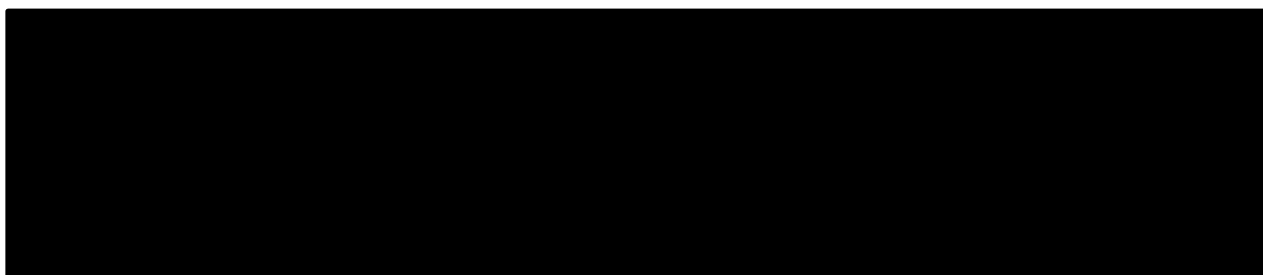
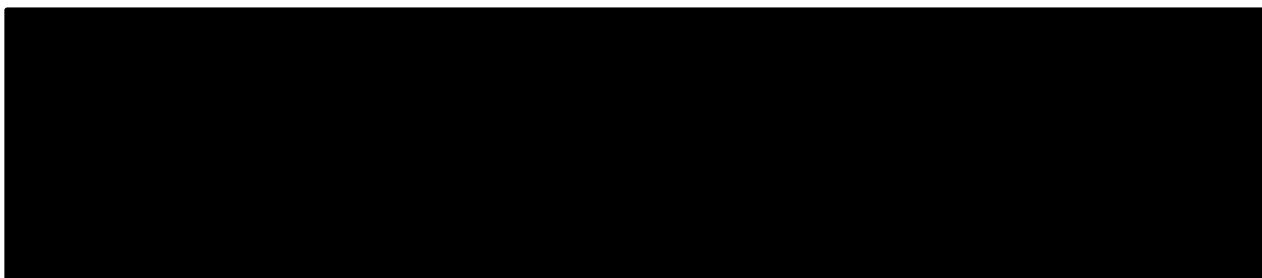


Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 8.3.4.1.2 6 miesięcy

#### 8.3.4.1.2.1 ACR20

Porównanie RTX+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę RTX+MTX (zarówno w zakresie miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego RTX+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę RTX+MTX dla obu miar.

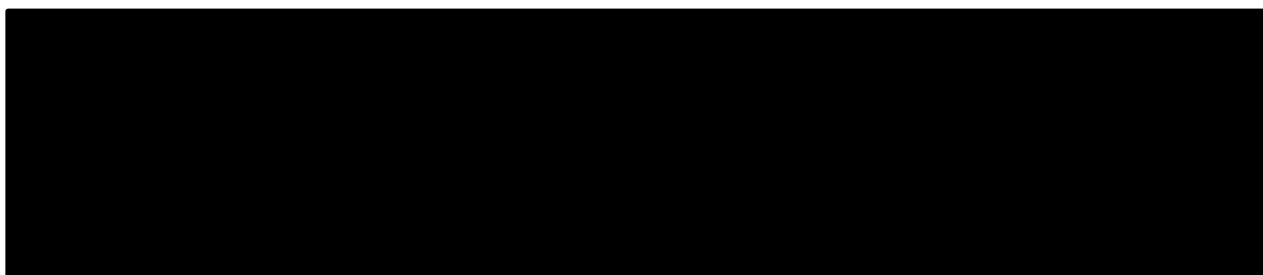
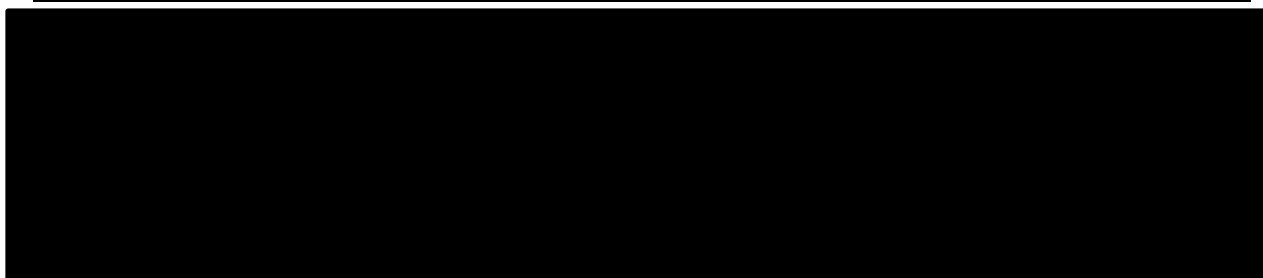


Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
██████████	████	████	██████████	████	██████████
██████████		████	██████████	████	██████████
██		████	██████████	████	██████████

**8.3.4.1.2.2 ACR50**

Porównanie RTX+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę RTX+MTX (zarówno w zakresie miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego RTX+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę RTX+MTX w zakresie miar względnych oraz na nieistotną statystycznie przewagę TOC+MTX w zakresie miar bezwzględnych.

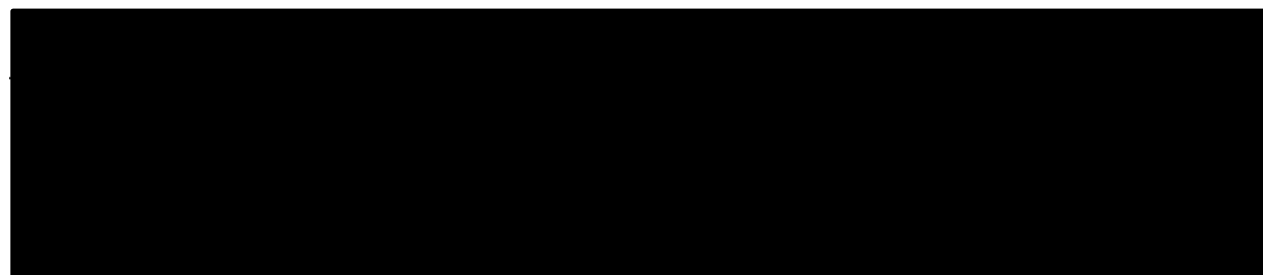
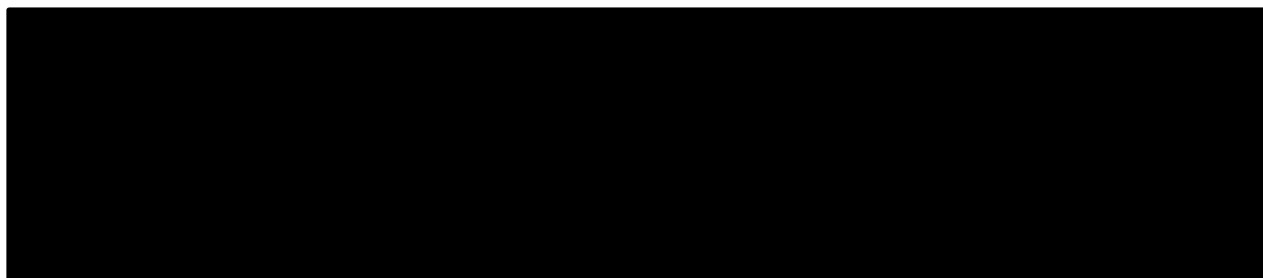




Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
██████████	████	████	██████████	████	██████████
██████████		████	██████████	████	██████████
████████████████████		████	██████████	████	██████████

**8.3.4.1.2.3 ACR70**

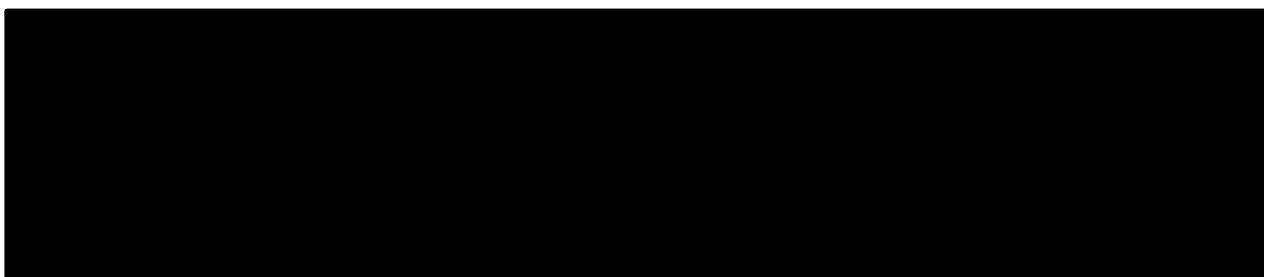
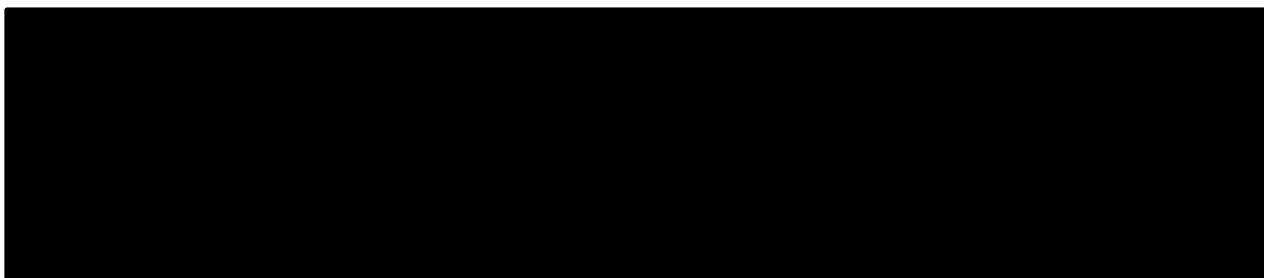
Porównanie RTX+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę RTX+MTX (zarówno w zakresie miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego RTX+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na nieistotną statystycznie przewagę RTX+MTX w zakresie miar względnych oraz na nieistotną statystycznie przewagę TOC+MTX w zakresie miar bezwzględnych.



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████

#### 8.3.4.1.2.4 Remisje DAS28

Porównanie RTX+MTX vs MTX wykonano w oparciu o 1 badanie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę RTX+MTX (zarówno w zakresie miar względnych jak i bezwzględnych). Wyniki porównania pośredniego RTX+MTX vs TOC+MTX zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę TOC+MTX dla miar bezwzględnych oraz na nieistotną statystycznie przewagę RTX+MTX w zakresie miar względnych.



Porównywane interwencje	Wspólny komparator	OR		RD	
		oszacowanie	95%CI	oszacowanie	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 9 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wykonana została w oparciu o możliwe porównania bezpośrednie. W celu zwiększenia liczby pacjentów w próbie oparto się także na wynikach raportu Cochrane, który obejmował także inne jednostki chorobowe niż RZS.

W analizie bezpieczeństwa dla tocilizumabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wykorzystano te same dane (tzn. uwzględniono analogiczne dawki leku) oraz taki sam podział włączonych badań, co w analizie efektywności klinicznej. Uwzględniono dodatkowo badanie SAMURAI ze względu na długi okres obserwacji i możliwość identyfikacji większej liczby działań niepożądanych. Dołączenie tego badania jest konserwatywne z punktu widzenia ocenianej technologii, gdyż różnica częstości (względna lub bezwzględna) występowania działań niepożądanych w porównaniu do komparatora była większa niż w przypadku innych badań (za wyjątkiem porównania dotyczącego ciężkich działań niepożądanych, TCZ vs MTX dla parametrów względnych, gdzie różnica była niewielka, tj. 1,36 dla badania SAMURAI vs 1,41 dla CHARISMA i 1,4 dla SATORI).

Ponieważ w badaniu SAMURAI 85% stosowanych leków z grupy LMPCH stanowił metotreksat, w metaanalizie całą grupę badania przyjęto jako populację leczoną metotrekse-tem.

W grupie chorych leczonych tocilizumabem zarejestrowano 8 zgonów: 1 w badaniu Nishimoto 2004 (chory z reaktywacją zakażenia wirusem Ebsteina-Barr), 2 w badaniu TOWARD (1 na skutek udaru krwotocznego oraz 1 wskutek powikłań zabiegu wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych), 3 w badaniu ROSE (1 na skutek posocznicy, 1 na skutek udaru krwotocznego oraz 1 wskutek miażdżycy naczyń wieńcowych), [REDACTED]

W badaniu SAMURAI i w badaniu ROSE przedstawiono dane dotyczące występowania chorób nowotworowych w grupie chorych leczonych tocilizumabem (3 przypadki – w tym 2 przypadki nowotworu piersi i 1 przypadek raka okrężnicy w badaniu SAMURAI oraz 4 przypadki w grupie otrzymujących TCZ+LMPCHs – w tym 1 nowotwór złośliwy oka, 1 niezłośliwy nowotwór kąticy (oba nowotwory uznano za ciężkie), 1 nowotwór podstawnokomórkowy oraz 1 niezłośliwy nowotwór skóry a także 3 przypadki ciężkich nowotworów w grupie otrzymujących LMPCHs w badaniu ROSE).

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie wyników dla wybranych punktów końcowych. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki metaanaliz.

Przeszukano strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration). Nie zidentyfikowano różnic w stosunku do działań niepożądanych zawartych w ChPL.



## 9.1 I linia

Tabela 81. Zestawienie częstości zaobserwowanych działań niepożądanych – I linia leczenia biologicznego.

Badanie, interwencja	Liczba pacjentów, N	Ciężkie DN, n (%)	Ciężkie infekcje, n (%)	Zgony, n (%)	Choroby nowotworowe, n (%)	Przerwanie badania, n (%)
<b>Nishimoto 2004</b>						
placebo	53	2 (3,8)	bd	0	bd	4 (7,5)
tocilizumab 4 mg/kg	54	1 (1,9)	bd	0	bd	0
tocilizumab 8 mg/kg	55	2 (3,6)	bd	1 (1,8)	bd	2 (3,6)
<b>CHARISMA</b>						
MTX + placebo	49	2 (4,1)	0	bd	bd	4 (4,1)
tocilizumab 2 mg/kg+ placebo	53	8 (15,1)	4 (7,5)	bd	bd	4 (5,7)
tocilizumab 4 mg/kg+ placebo	54	5 (9,3)	0	bd	bd	5 (11,1)
tocilizumab 8 mg/kg+placebo	52	3 (5,8)	0	bd	bd	5 (11,5)
MTX + tocilizumab 2 mg/kg	52	4 (7,7)	0	bd	bd	3 (7,7)
MTX + tocilizumab 4 mg/kg	49	1 (2)	0	bd	bd	6 (12,2)
MTX + tocilizumab 8 mg/kg	50	7 (14)	3 (6)	bd	bd	6 (10)
<b>SAMURAI</b>						
tocilizumab 8 mg/kg	157	28 (17,8)	12 (7,6)	bd	3 (1,9)	17 (10,8)
terapia konwencjonalna – leki z grupy LMPCH	145	19 (13,1)	8 (5,5)	bd	0	5 (3,4)
<b>TOWARD</b>						
tocilizumab 8 mg/kg +LMPCHs	802	54 (6,7)	22 (2,7)	2 (0,2)	bd	31 (3,9)
placebo + LMPCHs	414	18 (4,3)	8 (1,9)	2 (0,5)	bd	8 (1,9)

Badanie, interwencja	Liczba pacjentów, N	Ciężkie DN, n (%)	Ciężkie infekcje, n (%)	Zgony, n (%)	Choroby nowotworowe, n (%)	Przerwanie badania, n (%)
<b>OPTION</b>						
tocilizumab 8 mg/kg +MTX	206	13 (6,3)	6 (2,9)	bd	0 (0)	12 (5,8)
tocilizumab 4 mg/kg +MTX	212	13 (6,1)	3 (1,4)	bd	0 (0)	16 (7,5)
placebo +MTX	204	12 (5,9)	2 (1)	bd	2 (1)	8 (3,9)
<b>SATORI</b>						
tocilizumab 8 mg/kg+placebo	61	4 (6,6)	b.d.	b.d.	b.d.	2 (3,3)
placebo+MTX	64	3 (4,7)	b.d.	b.d.	b.d.	3 (4,7)
<b>LITHE</b>						
tocilizumab 8 mg/kg +MTX	398	bd	12 (3,0)	bd	bd	bd
tocilizumab 4 mg/kg +MTX	399	bd	10 (2,5)	bd	bd	bd
placebo +MTX	393	bd	6 (1,5)	bd	bd	bd
<b>ROSE</b>						
tocilizumab 8 mg/kg+LMPCHs	409	30 (7,33)	12 (2,93)	3 (0,73)	4 (0,98)	27 (6,60)
placebo+LMPCHs	205	11 (5,37)	1 (0,49)	0	3 (1,46)	8 (3,90)

## 9.1.1 Monoterapia

### 9.1.1.1 Tocilizumab vs Adalimumab

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

### 9.1.1.2 Tocilizumab vs placebo

#### 9.1.1.2.1 3 miesiące

##### 9.1.1.2.1.1 Analiza statystyczna

###### 9.1.1.2.1.1.1 Zgon

Tabela 87. Odsetek zgonów, tocilizumab vs placebo, 3-miesięczna obserwacja, badanie Nishimoto 2004.

Nishimoto 2004 Zgon	TCZ	Placebo	OR		RD		NNH
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	(95% CI)

###### 9.1.1.2.1.1.2 Ciężkie działania niepożądane

Tabela 88. Odsetek ciężkich działań niepożądanych, tocilizumab vs placebo, 3-miesięczna obserwacja, badanie Nishimoto 2004.

Nishimoto 2004 Ciężkie działania niepożądane	TCZ	Placebo	OR		RD		NNH
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	(95% CI)

###### 9.1.1.2.1.1.3 Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych

Tabela 89. Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych, tocilizumab vs placebo, 3-miesięczna obserwacja, badanie Nishimoto 2004.

Nishimoto 2004 Przerwanie tera- pii	TCZ	Placebo	OR		RD		NNH
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	(95% CI)

9.1.1.2.1.1.4 Działania niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych

Tabela 90. Działania niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych, tocilizumab vs placebo, 3-miesięczna obserwacja, badanie Nishimoto 2004.

Nishimoto 2004	TCZ n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)	
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p		
Bóle głowy								
Wysypka								
Zapalenie jamy ustnej								
Świąd								
Przeziębienie								
Gorączka								

### 9.1.1.3 Tocilizumab vs metotreksat

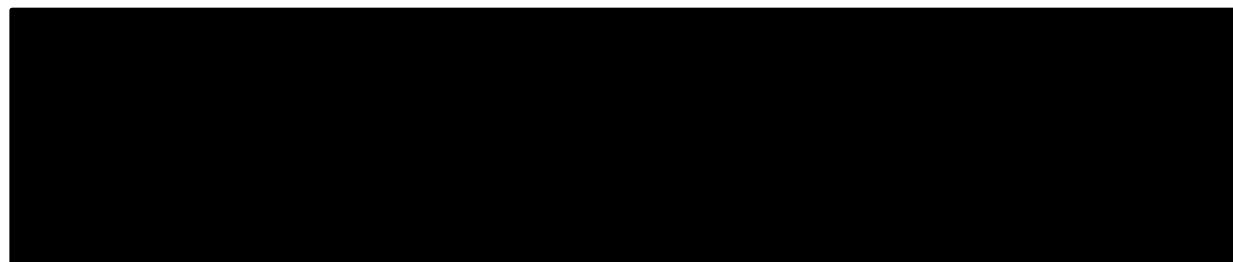
#### 9.1.1.3.1 5-6 miesięcy

##### 9.1.1.3.1.1 Ciężkie działania niepożądane

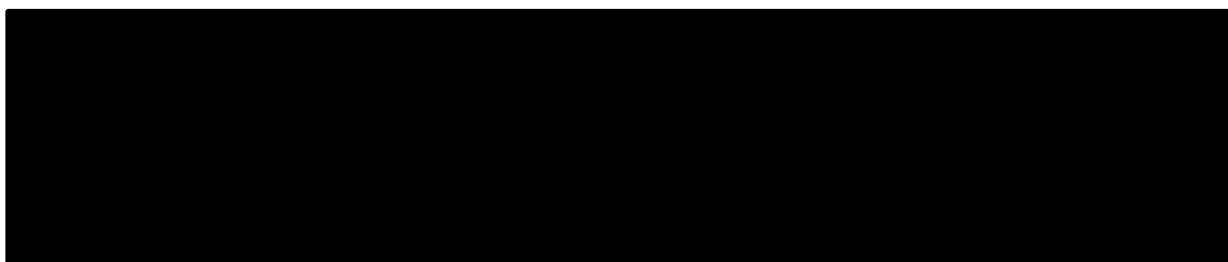
Tabela 91. Ciężkie działania niepożądane, tocilizumab vs metotreksat, 5/6-miesięczna obserwacja, badanie CHARISMA i badanie SATORI.

Ciężkie działania niepożądane	TCZ n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 33. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ciężkie działania niepożądane.



Rycina 34. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na ciężkie działania niepożądane.



9.1.1.3.1.2 Ciężkie infekcje

Tabela 92. Ciężkie infekcje, tocilizumab vs metotreksat, 5-miesięczna obserwacja, badanie CHARISMA.

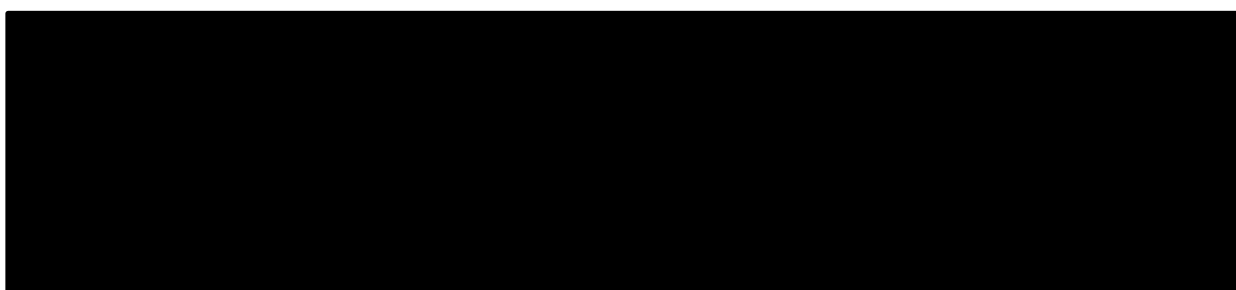
Ciężkie infekcje	TCZ	MTX	OR		RD		NNH
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	(95% CI)

9.1.1.3.1.3 Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych

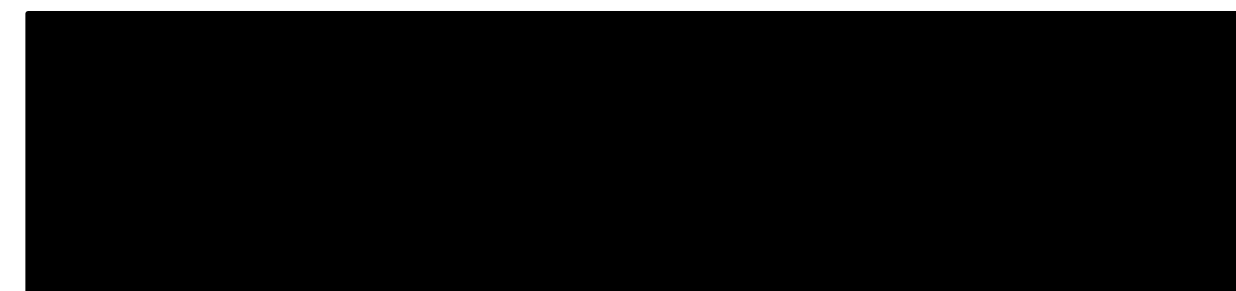
Tabela 93. Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych, tocilizumab vs metotreksat, 5/6-miesięczna obserwacja, badanie CHARISMA i badanie SATORI.

Badanie	TCZ	MTX	OR		RD		NNH
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	(95% CI)

Rycina 35. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych.



Rycina 36. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych.



9.1.1.3.1.4 Działania niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych

Tabela 94. Działania niepożądane raportowane w badaniach klinicznych, tocilizumab vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie SATORI.

SATORI	TCZ n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.1.1.3.2 12 miesięcy

9.1.1.3.2.1 Ciężkie działania niepożądane

Tabela 95. Ciężkie działania niepożądane, tocilizumab vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja, badanie SAMURAI.

SAMURAI Ciężkie	TCZ n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.1.1.3.2.2 Ciężkie infekcje

Tabela 96. Ciężkie infekcje, tocilizumab vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja, badanie SAMURAI.

SAMURAI Ciężkie infekcje	TCZ	MTX	OR		RD		NNH
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	(95% CI)

9.1.1.3.2.3 Choroby nowotworowe

Tabela 97. Choroby nowotworowe, tocilizumab vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja, badanie SAMURAI.

SAMURAI Choroby nowo- tworowe	TCZ	MTX	OR		RD		NNH
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	(95% CI)

9.1.1.3.2.4 Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych

Tabela 98. Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych, tocilizumab vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja, badanie SAMURAI.

SAMURAI Przerwanie tera- pii	TCZ	MTX	OR		RD		NNH
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	(95% CI)

9.1.1.3.2.5 Działania niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych

Tabela 99. Działania niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych, tocilizumab vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja, badanie SAMURAI.

SAMURAI	TCZ	MTX	OR		RD		NNH
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	(95% CI)





## 9.1.2 Leczenie skojarzone

### 9.1.2.1 Tocilizumab + metotreksat vs metotreksat

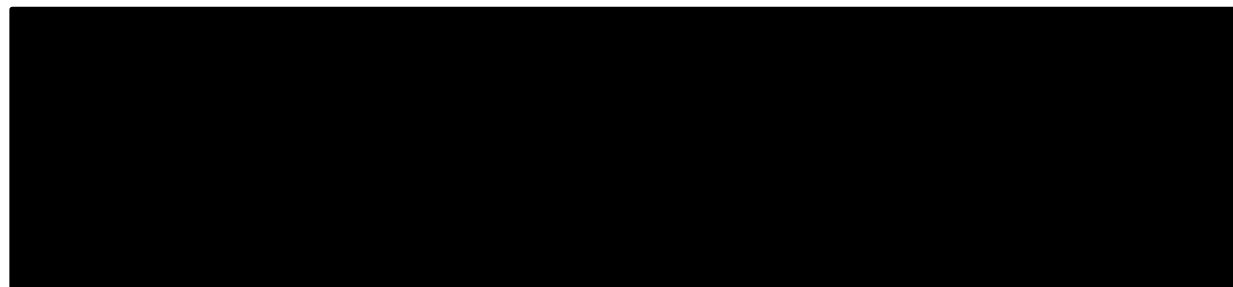
#### 9.1.2.1.1 6 miesięcy

##### 9.1.2.1.1.1 Zgon

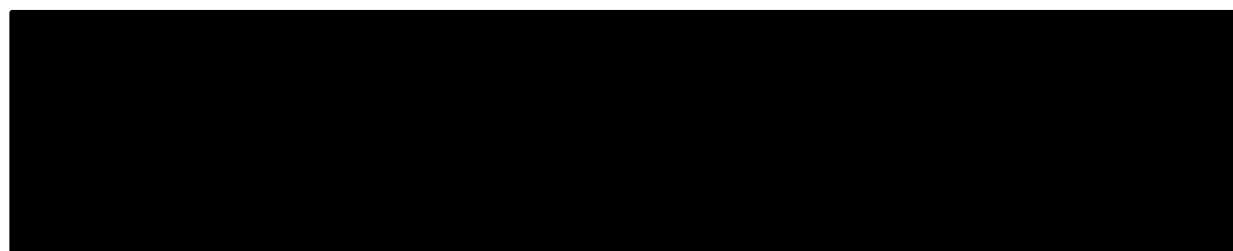
Tabela 100. Odsetek zgonów, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie ROSE i badanie TOWARD.

Zgon	TCZ+ MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

Rycina 37. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na zgon.



Rycina 38. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na zgon.

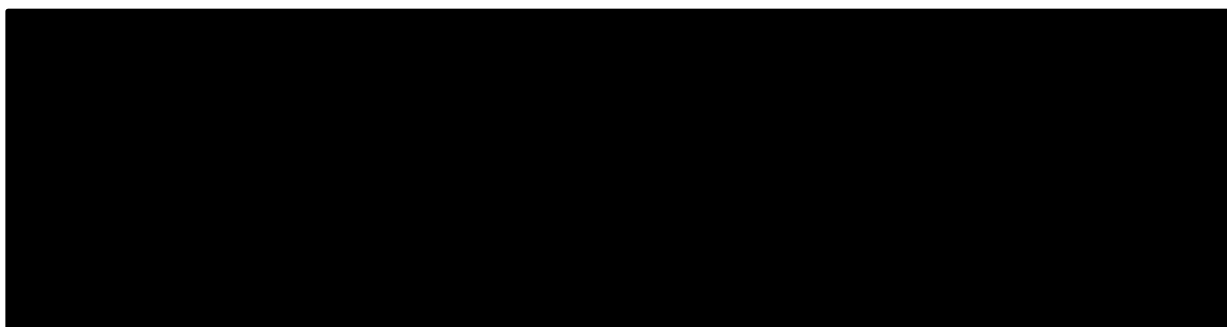


##### 9.1.2.1.1.2 Ciężkie działania niepożądane

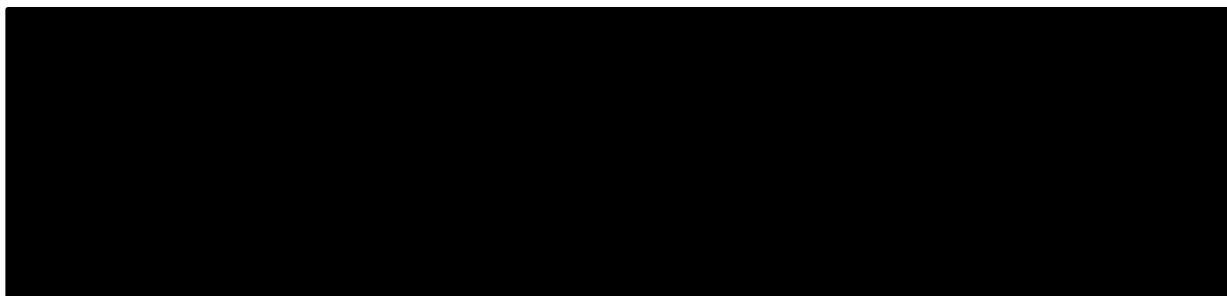
Tabela 101. Ciężkie działania niepożądane, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badania CHARISMA, OPTION, ROSE i TOWARD.

Ciężkie	TCZ+ MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
████████	████ ████	████ ████	████ ████	████	████ ████	████	████ ████
██████	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	██████	██████ ██████	██████	██████ ██████
████	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	██████	██████ ██████	██████	██████ ██████
████████	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	██████	██████ ██████	██████	██████ ██████

Rycina 39. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ciężkie działania niepożądane.



Rycina 40. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na ciężkie działania niepożądane.

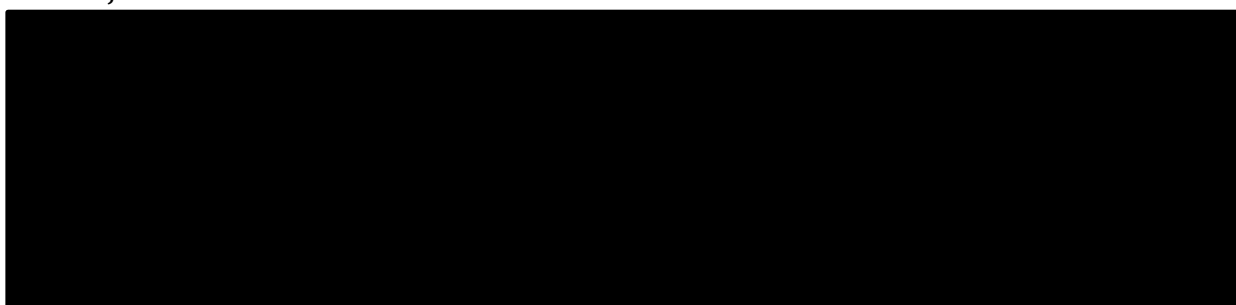


#### 9.1.2.1.1.3 Ciężkie infekcje

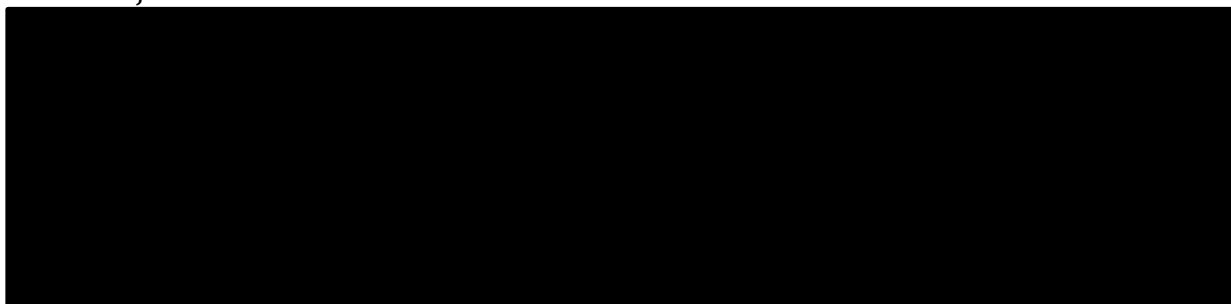
Tabela 102. Ciężkie infekcje, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badania CHARISMA, OPTION, ROSE i TOWARD.

Ciężkie infekcje	TCZ+ MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
██████████	████ ████	████ ████	████ ████ ████	████	████ ████ ████	████	████ ████ ████
██████	████ ████	████ ████	████ ████ ████	████	████ ████ ████	████	████ ████ ████
████	████ ████	████ ████	████ ████ ████	████	████ ████ ████	████	████ ████ ████
██████████	████ ████	████ ████	████ ████ ████	████	████ ████ ████	████	████ ████ ████

Rycina 41. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ciężkie infekcje.



Rycina 42. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na ciężkie infekcje.

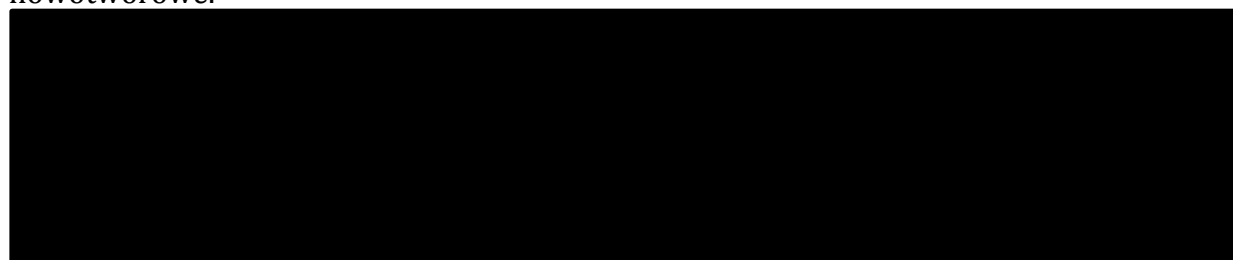


9.1.2.1.1.4 Choroby nowotworowe

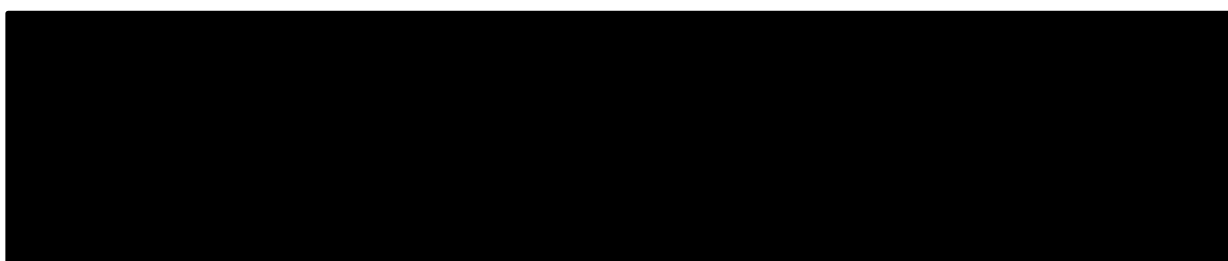
Tabela 103. Choroby nowotworowe, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badania OPTION i ROSE.

Choroby nowotworowe	TCZ+ MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

Rycina 43. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na choroby nowotworowe.



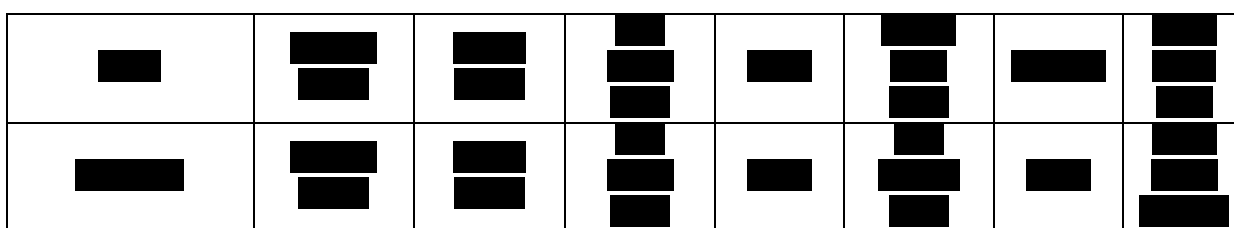
Rycina 44. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na choroby nowotworowe.



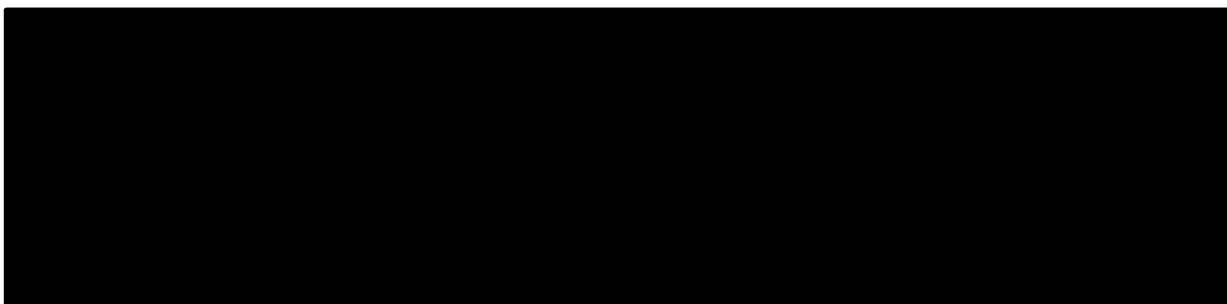
#### 9.1.2.1.1.5 Prowadzące do przerwania terapii

Tabela 104. Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badania CHARISMA, OPTION, ROSE i TOWARD.

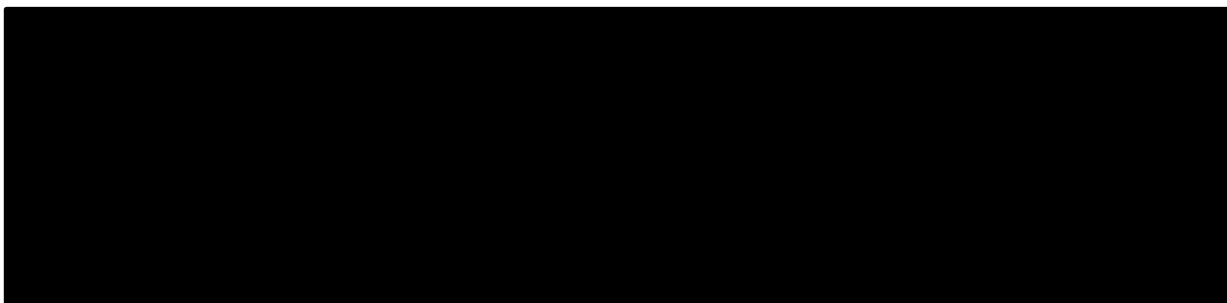
Prowadzące do przerwania terapii	TCZ+ MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	



Rycina 45. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii.



Rycina 46. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii.



#### 9.1.2.1.1.6 Działania niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych

Tabela 105. Działania niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badania OPTION, ROSE i TOWARD.

Działanie niepożądane	Badanie	TCZ+ MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
				Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

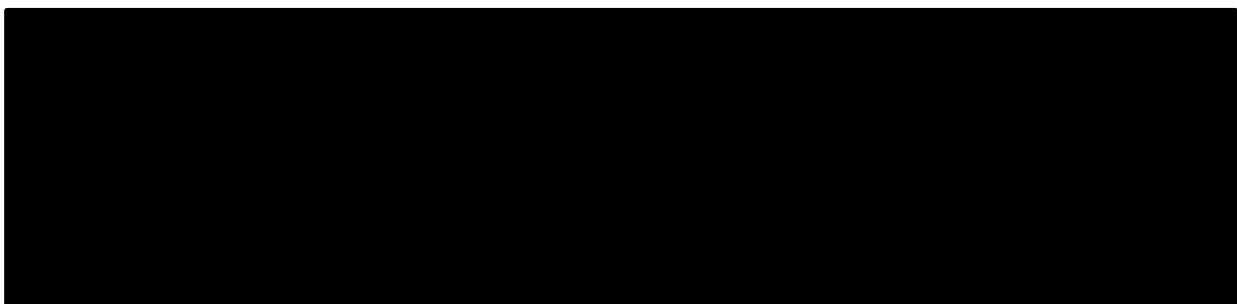


[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]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

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

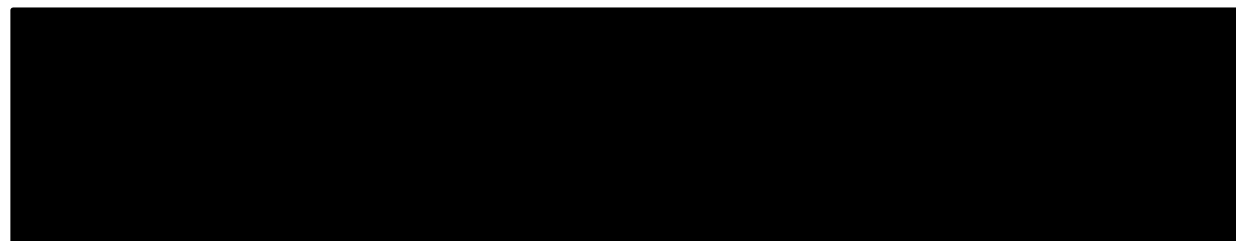
9.1.2.1.1.7 Infekcje ogółem

Rycina 47. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na infekcje.



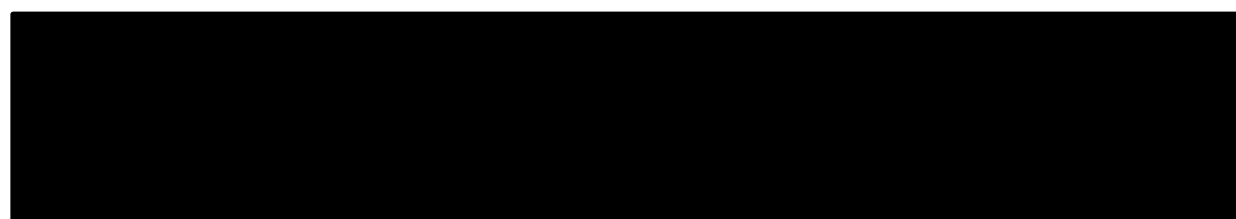


Rycina 48. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na infekcje.

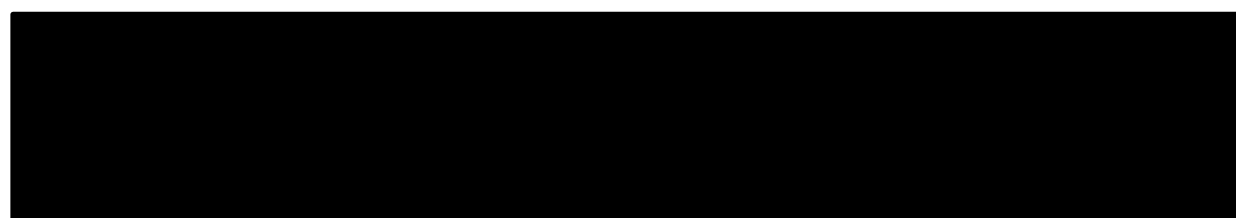


#### **9.1.2.1.1.8 Infekcja górnych dróg oddechowych**

Rycina 49. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na infekcje górnych dróg oddechowych.

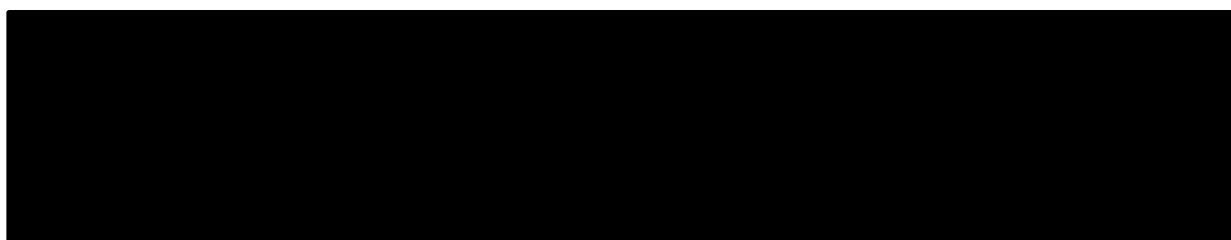


Rycina 50. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na infekcje górnych dróg oddechowych.

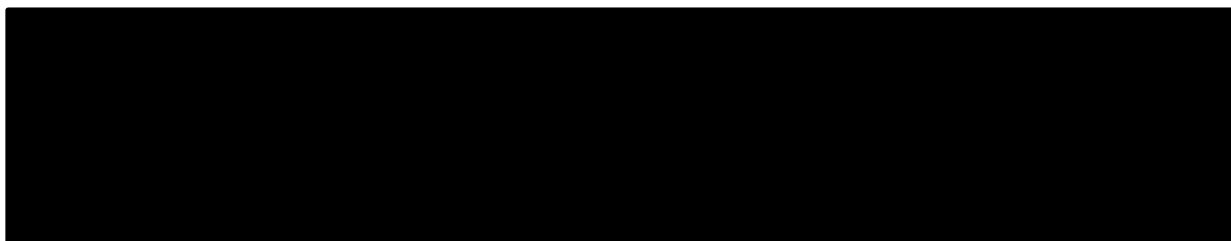


#### **9.1.2.1.1.9 Zaburzenia ze strony układu pokarmowego**

Rycina 51. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na zaburzenia przewodu pokarmowego.

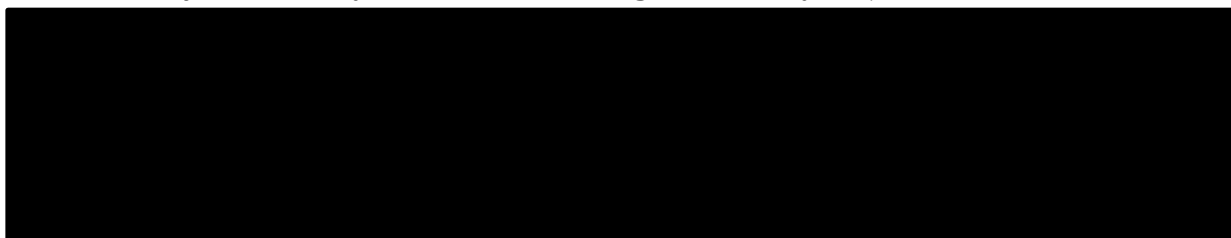


Rycina 52. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na zaburzenia przewodu pokarmowego.

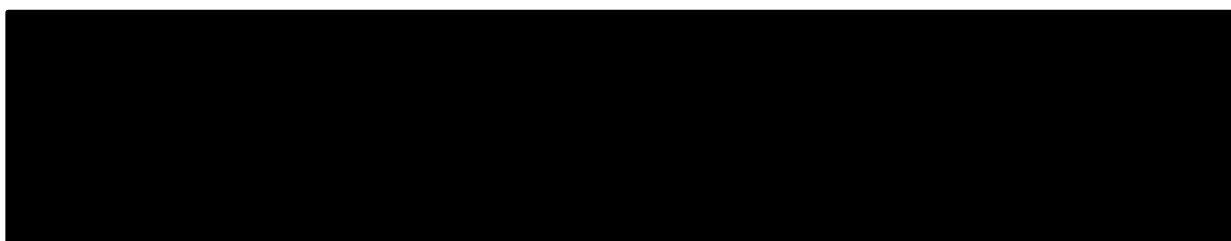


#### **9.1.2.1.1.10 Zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej**

Rycina 53. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej.

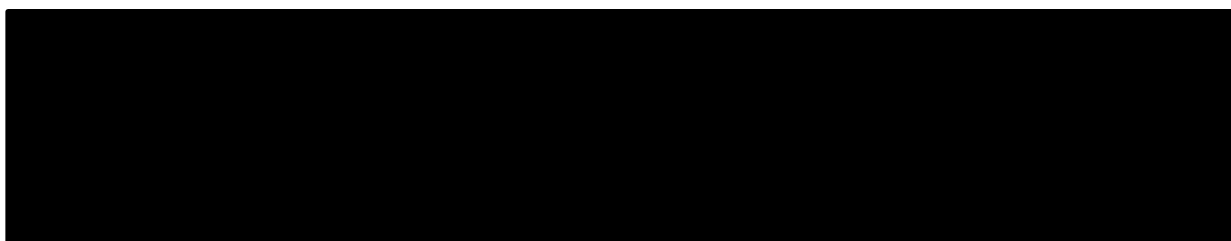


Rycina 54. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej.

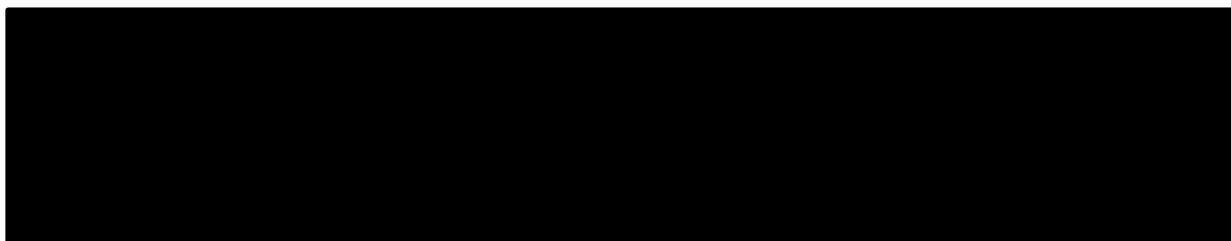


#### **9.1.2.1.1.11 Zaostrzenie RZS**

Rycina 55. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na zaostrzenie RZS.

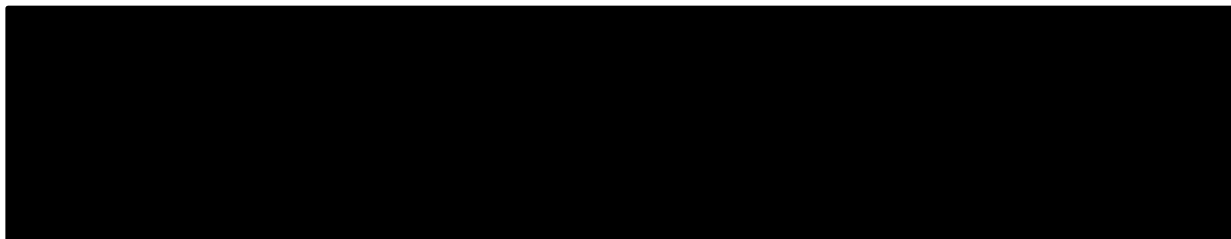


Rycina 56. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na zaostrzenie RZS.

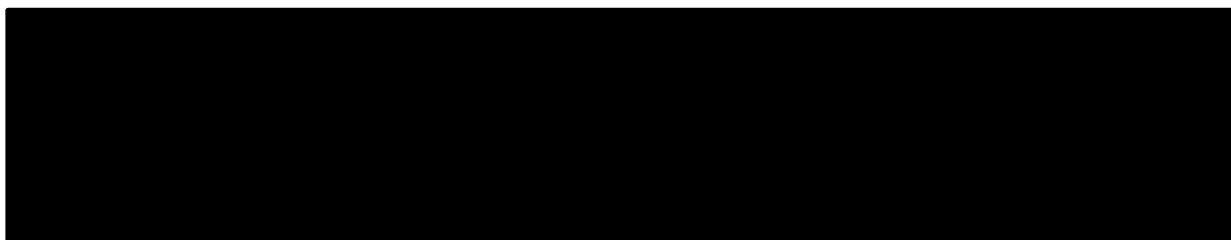


#### **9.1.2.1.1.12 Zaburzenia ze strony układu nerwowego**

Rycina 57. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na zaburzenia ze strony układu nerwowego.

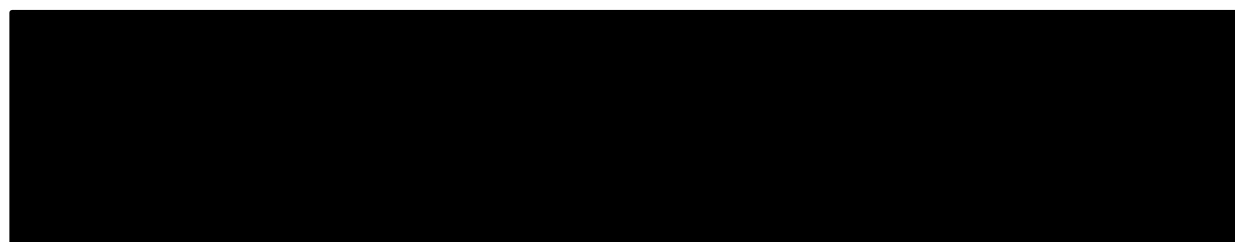


Rycina 58. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na zaburzenia ze strony układu nerwowego.

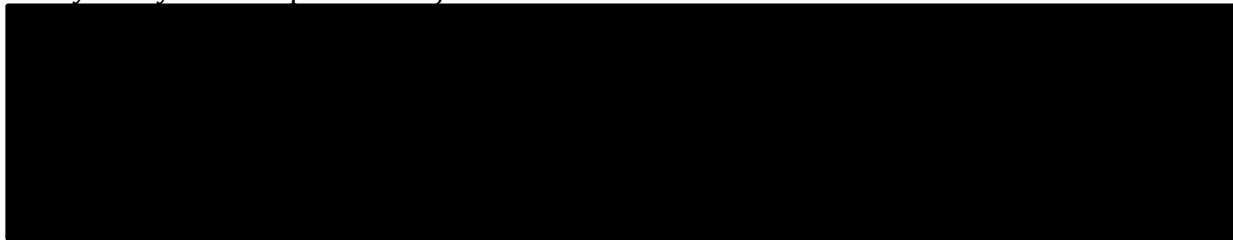


#### **9.1.2.1.1.13 Choroby skóry i tkanki podskórnej**

Rycina 59. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na choroby skóry i tkanki podskórnej.

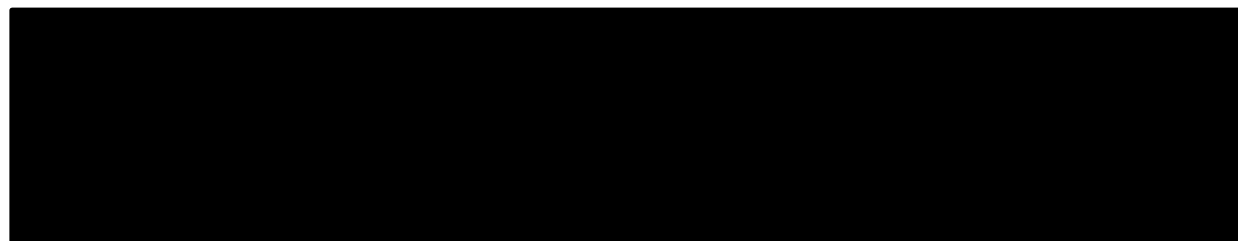


Rycina 60. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na choroby skóry i tkanki podskórnej.

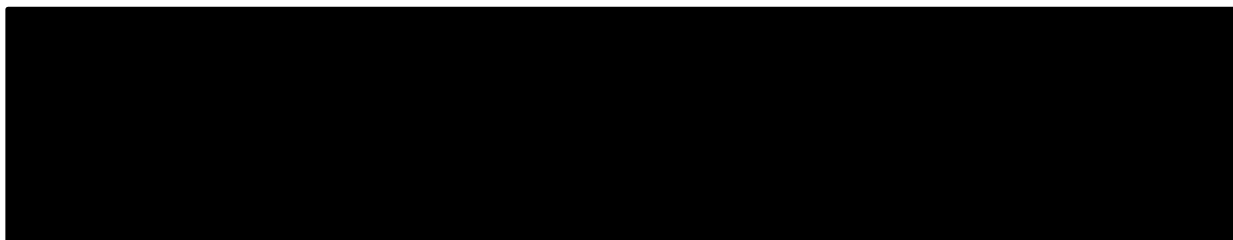


#### **9.1.2.1.1.14 Zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Rycina 61. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

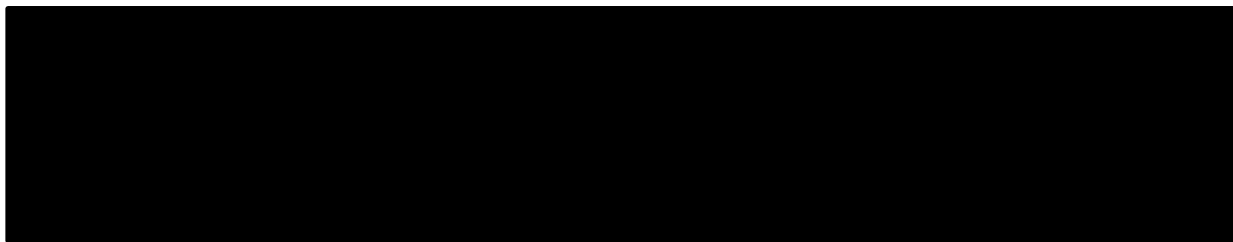


Rycina 62. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

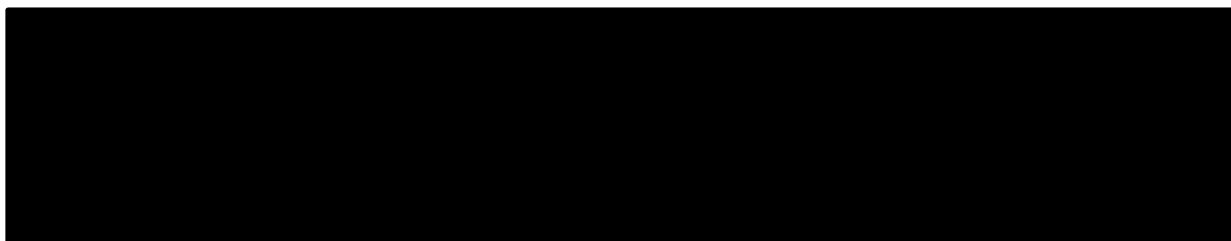


#### **9.1.2.1.1.15 Zaburzenia ze strony układu krążenia**

Rycina 63. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na zaburzenia ze strony układu krążenia.

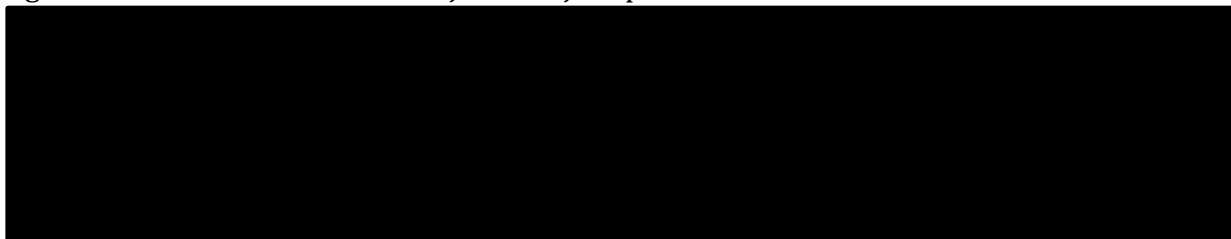


Rycina 64. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na zaburzenia ze strony układu krążenia.

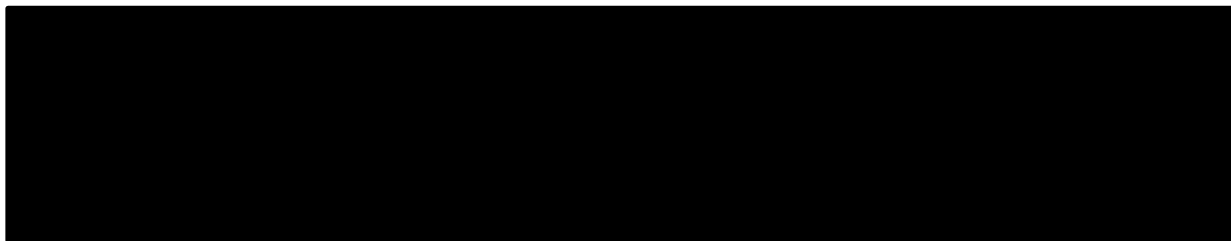


#### **9.1.2.1.1.16 Inne uogólnione zaburzenia lub reakcje w miejscu podania**

Rycina 65. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na inne uogólnione zaburzenia albo reakcje w miejscu podania.

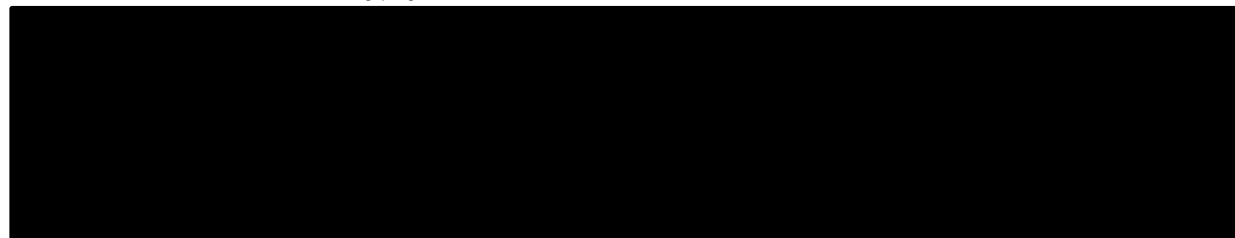


Rycina 66. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na inne uogólnione zaburzenia albo reakcje w miejscu podania.

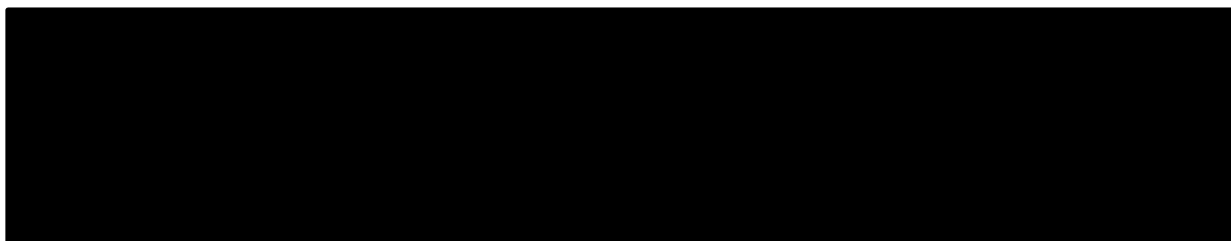


#### **9.1.2.1.1.17 Odchylenia w badaniach laboratoryjnych**

Rycina 67. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na odchylenia w badaniach laboratoryjnych.



Rycina 68. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na odchylenia w badaniach laboratoryjnych.



**9.1.2.1.2 12 miesięcy**

**9.1.2.1.2.1 Zgon**

Tabela 106. Odsetek zgonów, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotrek-  
 sat, 12-miesięczna obserwacja, badanie LITHE.

LITHE Zgon	TCZ+ MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

**9.1.2.1.2.2 Ciężkie infekcje**

Tabela 107. Ciężkie infekcje, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotrek-  
 sat, 12-miesięczna obserwacja, badanie LITHE.

LITHE Ciężkie infekcje	TCZ+ MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

## 9.2 II linia

### 9.2.1 Tocilizumab + metotreksat vs metotreksat

#### 9.2.1.1 24 tygodnie

Tabela 108. Zestawienie częstości zaobserwowanych działań niepożądanych – II linia leczenia biologicznego.

Działanie niepożądane - RADIATE	Tocilizumab 8 mg/kg + MTX N=175		Tocilizumab 4 mg/kg + MTX N=163		MTX N=159	
	n	%	n	%	n	%
Co najmniej 1	147	84,00	142	87,12	129	81,13
Zgon	0	0	0	0	0	0
Ciężkie	11	6,29	12	7,36	18	11,32
Ciężkie związane z leczeniem	5	2,86	3	1,84	3	1,89
Ciężkie infekcje	8	4,57	3	1,84	5	3,14
Ciężkie zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1	0,57	2	1,23	5	3,14
Ciężkie zaburzenia przewodu pokarmowego	2	1,14	2	1,23	2	1,26
Związane z leczeniem	111	63,43	107	65,64	86	54,09
Prowadzące do przerwania badania	10	5,71	10	6,13	8	5,03
Prowadzące do modyfikacji dawki leku	12	6,86	24	14,72	13	8,18
Ciężkie	24	13,71	22	13,50	31	19,50
Infekcje	86	49,14	76	46,63	66	41,51
Zaburzenia przewodu pokarmowego	64	36,57	53	32,52	31	19,50
Choroby skóry i tkanki podskórnej	38	21,71	50	30,67	23	14,47
Zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	27	15,43	34	20,86	34	21,38
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	32	18,29	32	19,63	27	16,98
Inne uogólnione zaburzenia albo reakcje w miejscu podania	21	12,00	26	15,95	23	14,47
Zaburzenia oddechowe	21	12,00	24	14,72	21	13,21
Urazy, zatrucia i powikłania procedur	19	10,86	11	6,75	16	10,06
Odchylenia w badaniach laboratoryjnych	14	8,00	20	12,27	9	5,66
Zaburzenia ze strony układu krążenia	14	8,00	18	11,04	8	5,03
Zaburzenia psychiatryczne	13	7,43	16	9,82	6	3,77
Zaburzenia oka	11	6,29	11	6,75	3	1,89
Zaburzenia przemiany materii i odżywiania	9	5,14	7	4,29	7	4,40
Zaburzenia hematologiczne	9	5,14	4	2,45	4	2,52



### 9.2.1.1.1 Działania niepożądane ogółem

Tabela 109. Wszystkie działania niepożądane, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.

RADIATE Co najmniej jedno działanie niepożądane	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

### 9.2.1.1.2 Zgon

Tabela 110. Odsetek zgonów, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.

RADIATE Zgon	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

### 9.2.1.1.3 Ciężkie działania niepożądane i ciężkie infekcje

Tabela 111. Ciężkie działania niepożądane w tym ciężkie infekcje, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.

RADIATE	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	


#### 9.2.1.1.4 Związane z leczeniem

Tabela 112. Działania niepożądane związane z leczeniem, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.

RADIATE	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

#### 9.2.1.1.5 Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych albo modyfikacja dawki

Tabela 113. Przerwanie terapii albo modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.

RADIATE	TCZ+MTX n/N (%)	MTX n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

#### 9.2.1.1.6 Działania niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych

Tabela 114. Działania niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.

Działanie niepożądane	Tocilizumab + MTX n (%)	MTX n (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
			Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	



### **9.3 Wyniki raportu Cochrane**

Wyniki raportu Cochrane (Singh 2012) przedstawiono w rozdziale 2.2.3.3. Raport ten wybrano do oceny bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu, ze względu na znaczącą liczbę badań włączonych do przeglądu, jak również ze względu na szeroki zakres wskazań, w których oceniano niniejszą interwencję. W przeglądzie tym do analizy włączano badania dotyczące stosowania leków biologicznych we wszystkich chorobach poza HIV/AIDS.

## 10 Wnioski, dyskusja i ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





## 11 Podsumowanie

[Redacted content]

## 12 Aneks

### 12.1 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

#### 12.1.1 Tocilizumab

Tabela 115. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (tocilizumab) w systemie bazy MEDLINE, dane na dzień 10.07.2012 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]
21	[REDACTED]	[REDACTED]
22	[REDACTED]	[REDACTED]
23	[REDACTED]	[REDACTED]
24	[REDACTED]	[REDACTED]
25	[REDACTED]	[REDACTED]
26	[REDACTED]	[REDACTED]
27	[REDACTED]	[REDACTED]
28	[REDACTED]	[REDACTED]
29	[REDACTED]	[REDACTED]
30	[REDACTED]	[REDACTED]
31	[REDACTED]	[REDACTED]
32	[REDACTED]	[REDACTED]
33	[REDACTED]	[REDACTED]
34	[REDACTED]	[REDACTED]
35	[REDACTED]	[REDACTED]
36	[REDACTED]	[REDACTED]
37	[REDACTED]	[REDACTED]
38	[REDACTED]	[REDACTED]
39	[REDACTED]	[REDACTED]
40	[REDACTED]	[REDACTED]
41	[REDACTED]	[REDACTED]
42	[REDACTED]	[REDACTED]
43	[REDACTED]	[REDACTED]
44	[REDACTED]	[REDACTED]
45	[REDACTED]	[REDACTED]
46	[REDACTED]	[REDACTED]
47	[REDACTED]	[REDACTED]
48	[REDACTED]	[REDACTED]
49	[REDACTED]	[REDACTED]
50	[REDACTED]	[REDACTED]
51	[REDACTED]	[REDACTED]
52	[REDACTED]	[REDACTED]
53	[REDACTED]	[REDACTED]
54	[REDACTED]	[REDACTED]
55	[REDACTED]	[REDACTED]
56	[REDACTED]	[REDACTED]
57	[REDACTED]	[REDACTED]
58	[REDACTED]	[REDACTED]
59	[REDACTED]	[REDACTED]
60	[REDACTED]	[REDACTED]
61	[REDACTED]	[REDACTED]
62	[REDACTED]	[REDACTED]
63	[REDACTED]	[REDACTED]
64	[REDACTED]	[REDACTED]
65	[REDACTED]	[REDACTED]
66	[REDACTED]	[REDACTED]
67	[REDACTED]	[REDACTED]
68	[REDACTED]	[REDACTED]
69	[REDACTED]	[REDACTED]
70	[REDACTED]	[REDACTED]
71	[REDACTED]	[REDACTED]
72	[REDACTED]	[REDACTED]
73	[REDACTED]	[REDACTED]
74	[REDACTED]	[REDACTED]
75	[REDACTED]	[REDACTED]
76	[REDACTED]	[REDACTED]
77	[REDACTED]	[REDACTED]
78	[REDACTED]	[REDACTED]
79	[REDACTED]	[REDACTED]
80	[REDACTED]	[REDACTED]
81	[REDACTED]	[REDACTED]
82	[REDACTED]	[REDACTED]
83	[REDACTED]	[REDACTED]
84	[REDACTED]	[REDACTED]
85	[REDACTED]	[REDACTED]
86	[REDACTED]	[REDACTED]
87	[REDACTED]	[REDACTED]
88	[REDACTED]	[REDACTED]
89	[REDACTED]	[REDACTED]
90	[REDACTED]	[REDACTED]
91	[REDACTED]	[REDACTED]
92	[REDACTED]	[REDACTED]
93	[REDACTED]	[REDACTED]
94	[REDACTED]	[REDACTED]
95	[REDACTED]	[REDACTED]
96	[REDACTED]	[REDACTED]
97	[REDACTED]	[REDACTED]
98	[REDACTED]	[REDACTED]
99	[REDACTED]	[REDACTED]
100	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 116. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (tocilizumab) w systemie bazy EMBASE, dane na dzień 17.07.2012 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 117. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (tocilizumab) w systemie bazy *Cochrane Library*, dane na dzień 17.07.2012 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik

nia		

Tabela 118. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (tocilizumab) w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 17.07.2012 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik

### 12.1.2 Komparatory

Tabela 119. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (komparatory) w systemie bazy MEDLINE, dane na dzień 13.08.2012 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik





---






--	--	--

Tabela 124. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy *Cochrane Library*, dane na dzień 17.07.2012 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]

### 12.2.2 Adalimumab

Tabela 125. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy MEDLINE, dane na dzień 23.08.2012 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 126. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy EMBASE, dane na dzień 23.08.2012 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]



### 12.2.4 Infliksymab

Tabela 129. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy MEDLINE, dane na dzień 23.08.2012 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 130. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy EMBASE, dane na dzień 23.08.2012 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]

### 12.2.5 Rytuksymab

Tabela 131. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy MEDLINE, dane na dzień 23.08.2012 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]

█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█

Tabela 132. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy EMBASE, dane na dzień 23.08.2012 r.

Identyfikator za- pytania	Słowa kluczowe	Wynik
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█

## 12.3 Spis opracowań wtórnych włączonych do przeglądu

### 12.3.1 Tocilizumab

Tabela 133. Opracowania wtórne włączone do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Schoels 2012	Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, et al. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor $\alpha$ inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2012; 71:1303-1308.
2	Singh 2012	Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2011; (2):CD008794.
3	Campbell 2011	Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Rheumatology</i> 2011; 50:552-562.
4	Devine 2011	Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis: An Indirect Comparisons Approach. <i>Pharmacotherapy</i> 2011; 31(1):39-51.
5	Guyot 2011	Guyot P, Taylor P, Christensen R, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. <i>Arthritis Research &amp; Therapy</i> 2011; 13:R204.
6	Kristensen 2011	Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. <i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i> 2011;40(1):1-7.
7	Launois 2011	Launois R, Avouac B, Berenbaum F, et al. Comparison of Certolizumab Pegol with Other Anticytokine Agents for Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Multiple-treatment Bayesian Metaanalysis. <i>The Journal of Rheumatology</i> 2011; 38:835-845.
8	Navarro-Millán 2011	Navarro-Millán I, Singh JA, Curtis JR. Systematic Review of Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis: A New Biologic Agent Targeting the Interleukin-6 Receptor. <i>Clinical Therapeutics</i> 2012; 34(4):788-802.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
9	Salliot 2011	Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2011; 70:266-271.
10	Singh 2011	Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis: A Cochrane Systematic Review. <i>The Journal of Rheumatology</i> 2011; 38:1-20.
11	Turkstra 2011	Turkstra E, Ng SK, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. <i>Current Medical Research &amp; Opinion</i> 2011;27(10):1885-97.
12	An 2010	An MM, Zou Z, Shen H, et al. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i> 2010; 66:49-59.
13	Bergman 2010	Bergman GJD, Hochberg MC, Boers M, et al. Indirect Comparison of Tocilizumab and Other Biologic Agents in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> 2010; 39(6):425-41.
14	Nam 2010	Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2010; 69(6):976-86.
15	Singh 2010	Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis (Review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2010; (7):CD008331.
16	Alivernini 2009	Alivernini S, Laria A, Gremese E, et al. ACR70-disease activity score remission achievement from switches between all the available biological agents in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2009;11(6):R163.
17	Cantini 2009	Cantini F, Nannini C, Niccoli L. Bioboosters in the treatment of rheumatic diseases: a comprehensive review of currently available biologics in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. <i>Open Access Rheumatology: Research and Reviews</i> 2009; 1:1; 163-178.

### 12.3.2 Komparatory

Tabela 134. Opracowania wtórne włączone do przeglądu.

	Opracowanie wtórne	Publikacja
1.	Barnabe 2011	Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic Review and Meta-Analysis: Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis Care &amp; Research</i> Vol. 63, No. 4, April 2011, 522-529.
2.	Kuriya 2010	Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2010 Jul;69(7):1298-304. Epub 2010 Apr 26.
3.	Schmitz 2012	Schmitz S, Adams R, Walsh CD, Barry M, FitzGerald O. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2012 Feb;71(2):225-30. Epub 2011 Sep 29.
4.	Wiens 2010 a	Wiens A, Venson R, Correr CJ, Otuki MF, Pontarolo R. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Pharmacotherapy</i> . 2010 Apr;30(4):339-53.
5.	Aaltonen 2012	Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. <i>PLoS One</i> . 2012;7(1):e30275. Epub 2012 Jan 17.
6.	Alonso-Ruiz 2008	Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. <i>BMC Musculoskelet Disord</i> . 2008 Apr 17;9:52.
7.	Blumenauer 2009	Blumenauer BBTB, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg MC, Tugwell P, Wells GA. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2003, Issue 3. Art. No.: CD004525. DOI:10.1002/14651858.CD004525.
8.	Blumenauer 2010	Blumenauer BBTB, Judd M, Wells GA, Burls A, Cranney A, Hochberg MC, Tugwell P, Lopez-Olivo MA. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2002, Issue 3. Art. No.: CD003785. DOI: 10.1002/14651858.CD003785.
9.	Bongartz 2006	Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. <i>JAMA</i> . 2006 May 17;295(19):2275-85.
10.	Bongartz 2009	Bongartz T, Warren F.C, Mines D, Matteson E.L, Abrams K.R, Sutton A.J. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: A systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2009) 68:7 (1177-1183).
11.	Carmona 2007	Carmona L, Ortiz A, Abad MA. How good is to switch between biologics? A systematic review of the literature. <i>Acta Reumatol Port</i> . 2007 Apr-Jun;32(2):113-28.

	Opracowanie wtórne	Publikacja
12.	Chen 2006	Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. <i>Health Technol Assess</i> 2006;10(42).
13.	Coyle 2006	Coyle D, Judd M, Blumenauer B, Cranney A, Maetzel A, Tugwell P, Wells GA. Infliximab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation [Technology report no 64]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006.
14.	Cvetkovic 2006	Cvetkovic R.S. Scott L.J. Adalimumab: A review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. <i>BioDrugs</i> (2006) 20:5 (293-311). Date of Publication: 2006
15.	Donahue 2008	Donahue K.E. Gartlehner G. Jonas D.E. Lux L.J. Thieda P. Jonas B.L. Hansen R.A. Morgan L.C. Lohr K.N. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. <i>Annals of Internal Medicine</i> (2008) 148:2 (124-134).
16.	Du Pan 2007	Du Pan S.M. Gabay C. Finckh A. A systematic review of infliximab in the treatment of early rheumatoid arthritis. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> (2007) 3:5 (905-911). Date of Publication: 2007
17.	Furst 2010	Furst D.E. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> (2010) 39:5 (327-346).
18.	Gartlehner 2006	Gartlehner G. Hansen R.A. Jonas B.L. Thieda P. Lohr K.N. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and metaanalysis. <i>Journal of Rheumatology</i> (2006) 33:12 (2398-2408).
19.	Guyot 2011	Guyot P. Taylor P. Christensen R. Pericleous L. Poncet C. Lebmeier M. Drost P. Bergman G. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: A network meta-analysis. <i>Arthritis Research and Therapy</i> (2011) 13:6 Article Number: R204.
20.	Kristensen 2007	Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Geborek P, Dannekiold-Samsøe B, Saxne T. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review. <i>Scand J Rheumatol.</i> 2007 Nov-Dec;36(6):411-7. Review.
21.	Lee 2008	Lee Y.H. Woo J.H. Rho Y.H. Choi S.J. Ji J.D. Song G.G. Meta-analysis of the combination of TNF inhibitors plus MTX compared to MTX monotherapy, and the adjusted indirect comparison of TNF inhibitors in patients suffering from active rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology International</i> (2008) 28:6 (553-559).
22.	Lee 2011	Lee Y.H. Bae S.-C. Song G.G. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Rheumatology International</i> (2011) 31:11 (1493-1499).
23.	Leombruno 2009	Leombruno J.P. Einarson T.R. Keystone E.C. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: Meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2009) 68:7 (1136-1145).



	Opracowanie wtórne	Publikacja
24.	Lloyd 2010	Lloyd S, Bujkiewicz S, Wailoo A.J, Sutton A.J, Scott D. The effectiveness of anti-TNF-(alpha) therapies when used sequentially in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. <i>Rheumatology</i> (2010) 49:12 (2313-2321) Article Number: keq169.
25.	Ma 2010 a	Ma MH, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2010 Jan;49(1):91-8. Epub 2009 Nov 16.
26.	Ma 2010 b	Ma MH, Cope AP, Scott DL. Safety of combination therapies in early rheumatoid arthritis: a systematic comparison between antirheumatic drugs and TNF inhibitors with methotrexate. <i>International Journal of Clinical Rheumatology</i> 2010; 5(5): 547-554
27.	Malotki 2011	Malotki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, Connock M, Jobanputra P, Moore D, Fry-Smith A, Chen YF. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2011 Mar;15(14):1-278.
28.	Nannini 2009	Nannini C, Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Salvarani C, Olivieri I, Lally EV. Single-center series and systematic review of randomized controlled trials of malignancies in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor alpha therapy: is there a need for more comprehensive screening procedures? <i>Arthritis Rheum</i> . 2009 Jun 15;61(6):801-12.
29.	Navarro-Sarabia 2009	Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2005, Issue 3. Art. No.: CD005113. DOI: 10.1002/14651858.CD005113.pub2.
30.	Nixon 2007 a	Nixon R, Bansback N, Brennan A. The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2007 Jul;46(7):1140-7. Epub 2007 May 3.
31.	Nixon 2007 b	Nixon R.M, Bansback N.J, Brennan A. Using mixed treatment comparisons and meta-regression to perform indirect comparison to estimate the efficacy of biologic treatments in rheumatoid arthritis. <i>Statistics in Medicine</i> (2007) 26:6 (1237-1254).
32.	Rahman 2011	Rahman M.U, Buchanan J, Doyle M.K, Hsia E.C, Gathany T, Parasuraman S, Aletaha D, Matteson E.L, Conaghan P.G, Keystone E, Van Der Heijde D, Smolen J.S. Changes in patient characteristics in anti-tumour necrosis factor clinical trials for rheumatoid arthritis: Results of an analysis of the literature over the past 16 years. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2011) 70:9 (1631-1640).
33.	Remy 2011	Remy A, Avouac J, Gossec Bernard L, Combe B. Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor-alpha inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and meta-analysis. <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> (2011) 29:1 (96-103).

	Opracowanie wtórne	Publikacja
34.	Salliot 2009	Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Jan;68(1):25-32. Epub 2008 Jan 18. Review.
35.	Singh 2012_1	Singh JA, Cameron DR. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of drug therapy for rheumatoid arthritis (RA) in adults - an update. <i>J Manag Care Pharm.</i> 2012 May;18(4 Supp C):S1-18.
36.	Suarez-Almazor 2007 a	Suarez-Almazor M, Ortiz Z, Lopez-Olivo M, Moffett M, Pak C, Skidmore B, Kimmel B, Kallen M, Cox V. Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: systematic review of long-term clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness [Technology Report no 85]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
37.	Suarez-Almazor 2007 b	Suarez-Almazor M, Ortiz Z, Lopez-Olivo M, Pak C, Skidmore B, Kimmel B, Kallen M, Cox V, Roundtree A. Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: timing, dose escalation, and switching [Technology report no 86]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
38.	Suarez-Almazor 2007 c	Suarez-Almazor ME, Ortiz Z, Lopez-Olivo M, Moffett M, Pak C, Skidmore B, Kimmel B, Kallen M, Cox V. Long-term clinical and cost-effectiveness of infliximab and etanercept for rheumatoid arthritis [Technology Overview no 29]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
39.	ter Wee 2012	Ter Wee M.M, Lems W.F, Usan H, Gulpen A, Boonen A. The effect of biological agents on work participation in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2012) 71:2 (161-171).
40.	Venkateshan 2009	Venkateshan S.P, Sidhu S, Malhotra S, Pandhi P. Efficacy of biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. <i>Pharmacology</i> (2009) 83:1 (1-9).
41.	Walker-Bone 2007	Walker-Bone K, Farrow S. Rheumatoid arthritis. <i>Clin Evid</i> (Online). 2007 Aug 1;2007. pii: 1124.
42.	Westlake 2011	Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Curzen N, Kiely P, Quinn M, Choy E, Ostor AJ, Edwards CJ. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. <i>Rheumatology</i> (Oxford). 2011 Mar;50(3):518-31. Epub 2010 Nov 11.
43.	Wiens 2009 a	Wiens A, Correr CJ, Venson R, Grochocki MC, Otuki MF, Pontarolo R. A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Clin Rheumatol.</i> 2009 Dec;28(12):1365-73. Epub 2009 Sep 22.
44.	Wiens 2009 b	Wiens A, Correr CJ, Pontarolo R, Venson R, Quinalha JV, Otuki MF. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of etanercept for treating rheumatoid arthritis. <i>Scand J Immunol.</i> 2009 Oct;70(4):337-44.
45.	Wiens 2010 b	Wiens A, Correr CJ, Venson R, Otuki MF, Pontarolo R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab for treating rheumatoid arthritis. <i>Rheumatol Int.</i> 2010 Jun;30(8):1063-70. Epub 2009 Aug 26.
46.	Zintzaras 2008	Zintzaras E, Dahabreh IJ, Giannouli S, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. <i>Clin Ther.</i> 2008 Nov;30(11):1939-55.

	Opracowanie wtórne	Publikacja
47.	Ma 2010 c	Ma MH, Scott IC, Kingsley GH, Scott DL. Remission in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2010 Jul;37(7):1444-53. Epub 2010 Jun 1.
48.	Navarro-Sarabia 2006	Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2006 Jun;33(6):1075-81. Epub 2006 May 1.
49.	Guyot 2012	Guyot P, Taylor P.C, Christensen R, Pericleous L, Drost P, Eijgelshoven I, Bergman G, Lebmeier M. Indirect treatment comparison of abatacept with methotrexate versus other biologic agents for active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the United Kingdom. Journal of Rheumatology (2012) 39:6 (1198-1206).
50.	Peters 2012	Peters M.J.L, van Sijl A.M, Voskuyl A.E, Sattar N, Smulders Y.M, Nurmohamed M.T. The effects of tumor necrosis factor inhibitors on cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Current Pharmaceutical Design (2012) 18:11 (1502-1511). Date of Publication: April 2012
51.	Schoels 2012	patrz rozdz. 12.3.1
52.	Cantini 2009	patrz rozdz. 12.3.1
53.	Devine 2011	patrz rozdz. 12.3.1
54.	Kristensen 2011	patrz rozdz. 12.3.1
55.	Launois 2011	patrz rozdz. 12.3.1
56.	Singh 2012	patrz rozdz. 12.3.1
57.	Turkstra 2011	patrz rozdz. 12.3.1
58.	Bergman 2010	patrz rozdz. 12.3.1
59.	Alivernini 2009	patrz rozdz. 12.3.1
60.	Nam 2010	patrz rozdz. 12.3.1
61.	Salliot 2011	patrz rozdz. 12.3.1

## 12.4 Spis opracowań wtórnych wykluczonych z przeglądu

### 12.4.1 Tocilizumab

Tabela 135. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, et al. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2012; 51(1):60-8.	przedstawiono wyniki badań jedynie dla ABT i RTX
2	Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-Del Rey E, et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> , 2012, 37, 301–307	wyszukiwanie badań przeprowadzono w 1 bazie danych
3	Kiely PDW, Deighton C, Dixey J, et al. Biologic agents for rheumatoid arthritis – negotiating the NICE technology appraisals. <i>Rheumatology</i> 2012; 51:24-31.	nie jest to przegląd systematyczny
4	Brodzky V. Effectiveness of biological treatments based on ACR70 response in rheumatoid arthritis: indirect comparison and meta-regression using Bayes-model. <i>Orvosi Hetilap</i> 2011; 152(23):919-928.	artykuł w języku węgierskim
5	Curtis JR, Singh JA. Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis: Current and Emerging Paradigms of Care. <i>Clinical Therapeutics</i> 2011; 33(6):679-707.	wyszukiwanie badań przeprowadzono w 1 bazie danych
6	Gout T, Östör AJK, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. <i>Clinical Rheumatology</i> 2011; 30(11):1471-1474.	brak wyników (podana tylko liczba perforacji jelit bez porównania z placebo lub innymi lekami)
7	LeReun C, Neophytou I, De Vries R, et al. A network meta-analysis of biologic treatments in TNF-IR rheumatoid arthritis patients. <i>Value in Health</i> 2011; 14(7):A303.	abstrakt konferencyjny
8	Mandema JW, Salinger DH, Baumgartner SW, et al. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> 2011; 90(6):828-35.	wyszukiwanie badań przeprowadzono w 1 bazie danych
9	Malottki K, Barton P, Tsourapas A, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technology Assessment</i> 2011; 15(14):1-278.	brak wyników dla tocilizumabu

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
10	Rendas-Baum R, Wallenstein GV, Koncz T, et al. Evaluating the efficacy of sequential biologic therapies for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor- $\alpha$ inhibitors. <i>Arthritis Research and Therapy</i> 2011; 13(1):R25.	wyszukiwanie badań przeprowadzono w 1 bazie danych
11	Smolen JS, Aletaha D. Interleukin-6 Receptor Inhibition With Tocilizumab and Attainment of Disease Remission in Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2011; 63(1):43-52.	nie jest to przegląd systematyczny
12	Boers M. The time has come to limit the placebo period in rheumatoid arthritis trials to 3 months: a systematic comparison of 3- and 6-month response rates in trials of biological agents. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2010; 69:186-192.	wszystkie leki traktowane są jako jedna grupa
13	Graudal N, Jürgens G. Similar Effects of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Glucocorticoids, and Biologic Agents on Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2010, 62(10):2852-2863.	wszystkie leki biologiczne traktowane są jako jedna grupa
14	Hushaw LL, Sawaqed R, Sweis G, et al. Critical appraisal of tocilizumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. <i>Journal of Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 2010; 6:143-52.	nie jest to przegląd systematyczny
15	Kaufmann J, Feist E, Schmidt H, et al. Comparison of the efficacy of tocilizumab and TNF-inhibitors on the DAS28 in real life conditions in rheumatoid arthritis (RA) patients After DMARD failure. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2010; 62 SUPPL. 10 (56).	abstrakt konferencyjny
16	Lopez-Olivo MA, Martinez-Lopez JA, Tayar JH, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: Meta-analysis of controlled trials. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2010; 62 SUPPL. 10 (407).	abstrakt konferencyjny
17	National Institute for Health and Clinical Excellence. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010.	nie jest to przegląd systematyczny
18	Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. <i>Modern Rheumatology</i> 2010; 20:222-232.	włączone badania dotyczą tylko populacji japońskiej
19	Pentek M, Gulacsi L, Ersek K, et al. Comparison of recently registered biological drugs with available therapies in rheumatoid arthritis: Methodological issues to consider for meta-analysis. <i>Value in Health</i> 2010; 13:7 (A303).	abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
20	Pham T, Claudepierre P, Constantin A, et al. Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tocilizumab: therapy and safety management. <i>Joint Bone Spine</i> 2010; 77 Suppl 1:S3-100.	nie jest to przegląd systematyczny
21	Rau R. Efficacy of methotrexate in comparison to biologics in rheumatoid arthritis. <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> 2010; 28(5 Suppl 61):S58-64	nie jest to przegląd systematyczny
22	Schoels M, Wong JB, Aletaha D, et al. Comparative effectiveness of biological treatment options following tumor necrosis factor inhibitor failure in rheumatoid arthritis: Systematic review and indirect pairwise meta-analysis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2010; 62 SUPPL. 10 (1795).	abstrakt konferencyjny
23	Storage SS, Agrawal H, Furst DE. Description of the Efficacy and Safety of Three New Biologics in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. <i>The Korean Journal of Internal Medicine</i> 2010; 25:1-17.	wyszukiwanie badań przeprowadzono w 1 bazie danych
24	Woodrick R, Ruderman EM. Anti-Interleukin-6 Therapy in Rheumatoid Arthritis. <i>Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases</i> 2010; 68(3):211-7.	nie jest to przegląd systematyczny
25	Acevedo-Vasquez E, Ponce de Leon D, Gamboa-Cardenas R. Latent Infection and Tuberculosis Disease in Rheumatoid Arthritis Patients. <i>Rheumatic Disease Clinics of North America</i> 2009; 35:(1):163-181.	nie jest to przegląd systematyczny
26	Bergman G, Boers M, Hochberg MC, et al. Efficacy of tocilizumab relative to other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to traditional dmards: A meta-analysis with mixed-treatment comparisons. <i>Rheumatology</i> 2009; 48 SUPPL. 1 (i84).	abstrakt konferencyjny
27	Isaacs JD. Therapeutic agents for patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor-alpha antagonists. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> 2009; 9(12):1463-75	nie jest to przegląd systematyczny
28	Martin-Mola E, Balsa A. Infectious Complications of Biologic Agents. <i>Rheumatic Disease Clinics of North America</i> 2009; 35:(1):183-199.	nie jest to przegląd systematyczny
29	Bongartz T. Tocilizumab for rheumatoid and juvenile idiopathic arthritis. <i>Lancet</i> 2008; 371(9617):961-963.	nie jest to przegląd systematyczny
30	Plushner SL. Tocilizumab: an interleukin-6 receptor inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. <i>The Annals of Pharmacotherapy</i> 2008; 42(11):1660-8.	nie jest to przegląd systematyczny
31	Siddiqui MAA. The efficacy and tolerability of newer biologics in rheumatoid arthritis: Best current evidence. <i>Current Opinion in Rheumatology</i> 2007; 19:(3):308-313.	nie jest to przegląd systematyczny

## 12.4.2 Komparatory

Tabela 136. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Augustsson J, Jonsdottir T, Klareskog L, et al. Infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Aging Health</i> 2006; 2(1):19-33.	Nie jest to przegląd systematyczny
2	Oderda GM, Balfe LM. Comparative effectiveness research (CER): a summary of AHRQ's CER on therapies for rheumatoid arthritis. <i>Journal of Management Care Pharmacy</i> 2011; 17(9 Suppl B):S19-24.	Nie jest to przegląd systematyczny
3	Yang X, Dou C, Wei H. Adalimumab for rheumatoid arthritis failing to respond to disease-modifying anti-rheumatic drugs: A systematic review. <i>Chinese Journal of Evidence-Based Medicine</i> 2011; 11(1):84-90.	Artykuł w języku chińskim
4	Peters MJL, van Sijl AM, Voskuyl AE, et al. The effects of tumor necrosis factor inhibitors on cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. <i>Current Pharmaceutical Design</i> 2012; 18(11):1502-1511.	Nie włączono badań RCT
5	Graudal N, Jürgens G. Similar Effects of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Glucocorticoids, and Biologic Agents on Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2010; 62(10):2852-2863.	Wszystkie leki biologiczne traktowane są jako jedna grupa
6	Perez-Zafrilla B, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Infections in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. <i>Current Pharmaceutical Biotechnology</i> 2012; 13(8):1418-1425.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
7	Wong AK, Kerkoutian S, Said J, et al. Risk of lymphoma in patients receiving antitumor necrosis factor therapy: A meta-analysis of published randomized controlled studies. <i>Clinical Rheumatology</i> 2012; 31(4):631-636.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
8	Volkman ER, Agrawal H, Maranian P, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis: A meta-analysis and systematic review. <i>Clinical Medicine Insights: Therapeutics</i> 2010; 2:749-760.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
9	Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2011; 63(6):1479-1485.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
10	Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. <i>European Respiratory Journal</i> 2010; 36(5):1185-206.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach
11	Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2009; (4):CD007848.	Odniesienie się do przeglądu Cochrane

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
12	Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: A Cochrane overview. CMAJ 2009; 181(11):787-796.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
13	Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. Arthritis Research and Therapy 2009; 11 Suppl 1:S1.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach
14	Rendas-Baum R, Wallenstein GV, Koncz T, et al. Evaluating the efficacy of sequential biologic therapies for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor- $\alpha$ inhibitors. Arthritis Research and Therapy 2011;13(1):R25	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
15	Palylyk-Colwell E, Gahan M. Rituximab for rheumatoid arthritis (Structured abstract) Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2006.	Nie jest to przegląd systematyczny
16	National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. NICE technology appraisal guidance 195.	Nie jest to przegląd systematyczny
17	National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. NICE technology appraisal guidance 130.	Nie jest to przegląd systematyczny
18	Moon KT. Comparing biologics for rheumatoid arthritis treatment American Family Physician 2010; 82(2):196.	Nie jest to przegląd systematyczny
19	Montecucco C. Remission, a therapeutic goal in inflammatory arthropathies? Clinical data from adalimumab studies. Drugs 2006; 66(14):1783-1795.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
20	Mease PJ. Adalimumab in the treatment of arthritis. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007; 3(1):133-148.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach
21	Mandema JW, Salinger DH, Baumgartner SW, et al. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2011; 90(6):828-835.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
22	Lopez-Olivo MA, Amezaga M, McGahan L, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008:4 Article Number: CD007356.	Nie jest to przegląd systematyczny



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
23	Liote H, Liote F, Seroussi B, et al. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. <i>European Respiratory Journal</i> 2010; 35(3):681-687.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
24	Lecluse LL, Piskin G, Mekkes JR, et al. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. <i>British Journal of Dermatology</i> 2008; 159(3):527-36.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
25	Leboime A, Berthelot J, Allanore Y, et al. Sinus aspergilloma in rheumatoid arthritis before or during tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy. <i>Arthritis Research and Therapy</i> 2009; 11:6.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
26	Köller MD, Aletaha D, Funovits J, et al. Response of elderly patients with rheumatoid arthritis to methotrexate or TNF inhibitors compared with younger patients. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2009; 48(12):1575-80.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach
27	Kievit W, Fransen J, Oerlemans AJM, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2007; 66(11):1473-1478.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
28	Katikireddi VS, Whittle SL, Hill CL. Tumour necrosis factor inhibitors and risk of serious infection in rheumatoid arthritis. <i>International Journal of Rheumatic Diseases</i> 2010; 13(1):12-26.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
29	Hernandez-Cruz B, Garcia-Arias M, Ariza Ariza R, et al. Rituximab in rheumatoid arthritis: A systematic review of efficacy and safety. <i>Reumatologia Clinica</i> 2011; 7(5):314-322.	Artykuł w języku hiszpańskim
30	Haraoui B, Cividino A, Stewart J, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in a clinical setting that reflects Canadian standard of care for the treatment of rheumatoid arthritis (RA): results from the CanACT study. <i>BMC Musculoskelet Disord.</i> 2011; 12:261	Nie jest to przegląd systematyczny
31	Haraoui B, Bykerk V. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 2007; 3(1):99-105.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach
32	Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, et al. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: A systematic review. <i>Rheumatology</i> 2012; 51(4):653-662.	Oceniano inne punkty końcowe
33	Graudal N, Jurgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2010; 62(10):2852-2863.	Oceniano inne punkty końcowe

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
34	Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-Del Rey E, et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> 2012; 37(3):301-307.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
35	Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. <i>Annals of Rheumatic Diseases</i> 2012; 71 Suppl 2:i2-45.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach
36	Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, et al. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. <i>Annals of Rheumatic Diseases</i> 2006; 65(3):379-84.	Nie jest to przegląd systematyczny, brak informacji o przeszukiwanych bazach
37	Finckh A. Comparative effectiveness of rheumatoid arthritis therapies. <i>Current Rheumatology Reports</i> 2010; 12(5):348-354.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach
38	Doyle MK, Rahman MU, Han C, et al. Treatment with infliximab plus methotrexate improves anemia in patients with rheumatoid arthritis independent of improvement in other clinical outcome measures-a pooled analysis from three large, multicenter, double-blind, randomized clinical trials. <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> 2009; 39(2):123-31.	Nie jest to przegląd systematyczny
39	Da Cunha BM, Maria Henrique Da Mota L, Dos Santos-Neto LL. Risk of orthopedic surgical site infections in patients with rheumatoid arthritis treated with antitumor necrosis factor alfa therapy. <i>International Journal of Rheumatology</i> 2012; Article Number: 369565.	Nie włączono badań RCT
40	Curtis JR, Singh JA. Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis: Current and Emerging Paradigms of Care. <i>Clinical Therapeutics</i> 2011; 33(6):679-707.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
41	Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> 2010; 40(3):233-40.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
42	Chung CP, Thompson JL, Koch GG, et al. Are American College of Rheumatology 50% response criteria superior to 20% criteria in distinguishing active aggressive treatment in rheumatoid arthritis clinical trials reported since 1997? A meta-analysis of discriminant capacities. <i>Annals of Rheumatic Diseases</i> 2006; 65(12):1602-7.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach
43	Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: A metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. <i>Journal of Rheumatology</i> 2010; 37(5):928-931.	Nie jest to przegląd systematyczny

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
44	Baronnet L, Barnetche T, Kahn V, et al. Incidence of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. A systematic literature review. <i>Joint Bone Spine</i> 2011; 78(3):279-284.	Przeszukanie przeprowadzono tylko w 1 bazie
45	Bagust A, Boland A, Hockenhull J, et al. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Health Technology Assessment</i> 2009;13 Suppl 2:23-9.	Nie jest to przegląd systematyczny
46	Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, et al. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: Meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> 2011; 20(2):119-130.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach
47	Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernández-Cruz B, et al. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2007; 46(3):529-32.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach
48	Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. <i>Annals of Rheumatic Diseases</i> 2011; 70(11):1895-904.	Nie włączono badań RCT
49	Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, et al. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2012; 51(1):60-8.	Niewłaściwe punkty końcowe
50	Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. <i>Annals of Rheumatic Diseases</i> 2009; 68(12):1863-9.	Nie jest to przegląd systematyczny, brak informacji o przeszukiwaniu baz
51	Boers M. The time has come to limit the placebo period in rheumatoid arthritis trials to 3 months: A systematic comparison of 3- and 6-month response rates in trials of biological agents. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2010; 69(1):186-192.	Nie jest to przegląd systematyczny
52	Brodzky V. Effectiveness of biological treatments based on ACR70 response in rheumatoid arthritis: indirect comparison and meta-regression using Bayes-model. <i>Orv Hetil.</i> 2011; 152(23):919-28.	Artykuł w języku węgierskim
53	Rau R. Efficacy of methotrexate in comparison to biologics in rheumatoid arthritis. <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> 2010; 28(5 Suppl 61):S58-64.	Nie jest to przegląd systematyczny
54	Isaacs JD. Therapeutic agents for patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor-alpha antagonists. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> 2009; 9(12):1463-75.	Nie jest to przegląd systematyczny

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
55	Brodzky V, Czirják L, Géher P, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis: systematic review. Orv Hetil. 2007; 148(40):1883-93.	Artykuł w języku węgierskim
56	Keystone E.C. Does anti-tumor necrosis factor-(alpha) therapy affect risk of serious infection and cancer in patients with rheumatoid arthritis?: A review of longterm data. Journal of Rheumatology 2011; 38(8):1552-1562.	Nie jest to przegląd systematyczny
57	Kaiser R. Incidence of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. Clinical Lymphoma and Myeloma 2008; 8(2):87-93.	Nie jest to przegląd systematyczny

## 12.5 Spis badań pierwotnych włączonych do przeglądu

### 12.5.1 Tocilizumab

Tabela 137. Badania pierwotne (tocilizumab) włączone do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	<b>ADACTA</b>	Gabay C, Emery P, van Vollenhoven, et al. Tocilizumab (TCZ) monotherapy is superior to adalimumab (ADA) monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis (RA): 24-week data from the phase 4 ADAC-TA trial.
2	<b>CHARISMA</b>	Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial of the Interleukin-6 Receptor Antagonist, Tocilizumab, in European Patients With Rheumatoid Arthritis Who Had an Incomplete Response to Methotrexate. <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 2006; 54(9):2817–2829.
3	<b>LITHE</b>	Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Responses to Methotrexate. <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 2011; 63(3):609-621. Smolen JS, Martinez Avila JC, Aletaha D. Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its antiinflammatory effects: disassociation of the link between inflammation and destruction. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2012; 71:687-693.
4	<b>Nishimoto 2004</b>	Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis With Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody. <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 2004; 50(6):1761-1769. Straub RH, Härle P, Yamana S, et al. Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody Therapy Favors Adrenal Androgen Secretion in Patients With Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 2006; 54(6):1778-1785. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2009; 68:1580:1584.
5	<b>OPTION</b>	Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roch A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. <i>Lancet</i> 2008; 371:987-997. Ramos-Remus C, Muriel-Vizcaino. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. <i>Future Rheumatology</i> 2008; 3(5):429-434.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Garnero P, Thompson E, Woodworth T, et al. Rapid and Sustained Improvement in Bone and Cartilage Turnover Markers With the Anti-Interleukin-6 Receptor Inhibitor Tocilizumab Plus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients With an Inadequate Response to Methotrexate. <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 2010; 62(1):33-43.</p>
6	<b>RADIATE</b>	<p>Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicenter randomised placebo-controlled trial. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2008; 67:1516-1523.</p> <p>Choy E. RADIATE: more treatment options for patients with an inadequate response to tumor necrosis factor antagonists. <i>Nature Clinical Practice Rheumatology</i> 2009; 5(2):66-67.</p> <p>Strand V, Burmester GR, Ogale S, et al. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. <i>Rheumatology</i> 2012 Jun 28. [Epub ahead of print].</p> <p>Karsdal MA, Schett G, Emery P, et al. IL-6 Receptor Inhibition Positively Modulates Bone Balance in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: Biochemical Marker Analysis of Bone Metabolism in the Tocilizumab RADIATE Study (NCT00106522). <i>Semin Arthritis Rheum</i> xx:xxx; (article in press).</p> <p>Tanaka Y, Abe T, Takeuchi T, et al. Rheumatoid arthritis – non TNFa biological therapies. <i>International Journal of Rheumatic Diseases</i> 2010; 13 (Suppl. 1): 95–105.</p>
7	<b>ROSE</b>	<p>Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2012; 71:198-205.</p>
8	<b>SAMURAI</b>	<p>Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2007; 66:1161-1167.</p> <p>Funahashi K, Koyano S, Miura T, et al. Efficacy of tocilizumab and evaluation of clinical remission as determined by CDAI and MMP-3 level. <i>Modern Rheumatology</i> 2009; 19:507-512.</p> <p>Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, et al. A combination of biochemical markers of cartilage and bone turnover, radiographic damage and body mass index to predict the progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, et al. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. <i>Modern Rheumatology</i> 2011; 21:10-15.</p> <p>Kawashiri S, Kawakami A, Yamasaki S, et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology International</i> 2011; 31:451-456.</p>
9	<b>SATORI</b>	<p>Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. <i>Modern Rheumatology</i> 2009; 19:12-19.</p> <p>Nishimoto N, Takagi N. Assessment of the validity of the 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) as a disease activity index of rheumatoid arthritis in the efficacy evaluation of 24-week treatment with tocilizumab: subanalysis of the SATORI study. <i>Modern Rheumatology</i> 2010; 20:539-547.</p>
10	<b>TOWARD</b>	<p>Genovese M, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 Receptor Inhibition With Tocilizumab Reduces Disease Activity in Rheumatoid Arthritis With Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2008; 58(10):2968-2980.</p> <p>Feist E, Burmester GR. Is tocilizumab in combination with traditional DMARDs safe and effective for patients with active RA? <i>Nature Clinical Practice Rheumatology</i> 2009; 5(3):128-129.</p>

### 12.5.2 Adalimumab

Tabela 138. Badania pierwotne (adalimumab) włączone do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	ARMADA	Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients Taking Concomitant Methotrexate. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2003; 48 (1):35-45.
		Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2006; 65:753-759.
2	CHANGE	Miyasaka N, The CHANGE Study Investigators. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. <i>Modern Rheumatology</i> 2008; 18:252-262.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
3	DE019	Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, Clinical, and Functional Outcomes of Treatment With Adalimumab (a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate Therapy. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2004; 50(5):1400-1411.
4	Kim 2007	Kim H, Lee S, Song YW, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. <i>APLAR Journal of Rheumatology</i> 2007; 10:9-16.
5	STAR	Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). <i>The Journal of Rheumatology</i> 2003; 30(12):2563-2571.
6	van de Putte 2003	van de Putte LBA, Rau R, Breedveld FC, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor a monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2003; 62:1168-1177.
7	van de Putte 2004	van de Putte LBA, Atkins CA, Sany J, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2004; 63:508-516.

### 12.5.3 Etanercept

Tabela 139. Badania pierwotne (etanercept) włączone do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Combe 2006	Combe B, Codreanu C, Fiocco U, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2006; 65:1357-1362.  Combe B, Codreanu C, Fiocco U, et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2009; 68:1146-1152.
2	Moreland 1997	Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1997; 337(3):141-147.
3	Moreland 1999	Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis. <i>Annals of Internal Medicine</i> 1999; 130:478-486.



Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, et al. Health-Related Quality of Life and Functional Status of Patients with Rheumatoid Arthritis Randomly Assigned to Receive Etanercept or Placebo. <i>Clinical Therapeutics</i> 2000; 22(1):128-139.
4	TEMPO	<p>Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. <i>The Lancet</i> 2004; 363(9410):675-681.</p> <p>van der Heijde D, Landewé R, Klareskog L, et al. Presentation and Analysis of Data on Radiographic Outcome in Clinical Trials. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2005; 52(1):49-60.</p> <p>van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2005; 65:328-334.</p> <p>van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of Etanercept and Methotrexate, Alone and Combined, in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2006; 54(4):1063-1074.</p> <p>van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, et al. Disease Remission and Sustained Halting of Radiographic Progression With Combination Etanercept and Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2007; 56(12):3928-3939.</p> <p>van der Heijde D, Landewé R, van Vollenhoven, et al. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2008; 67:1267-1270.</p> <p>Kavanaugh A, Klareskog L, van der Heijde D, et al. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2008; 67:1444-1447.</p> <p>Keystone E, Freundlich B, Schiff M, et al. Patients with Moderate Rheumatoid Arthritis (RA) Achieve Better Disease Activity States with Etanercept Treatment Than Patients with Severe RA. <i>The Journal of Rheumatology</i> 2009; 36(3):522-531.</p>
5	Weinblatt 1999	Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1999; 340(4):253-259.

## 12.5.4 Infliksymab

Tabela 140. Badania pierwotne (infliksymab) włączone do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Abe 2006	Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. <i>The Journal of Rheumatology</i> 2006; 33(1):37-44.
2	ATTEST	Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2008; 67:1096-1103.
3	ATTRACT	Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor $\alpha$ monoclonal antibody) versus placebo on rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. <i>The Lancet</i> 1999; 354(9194):1932-1939.
		Antoni C, Kalden JR. Combination therapy of the chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> 1999; 17(Supp 18):S73-S77.
		Breedveld FC, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2004; 63:149-155.
		Lipsky PE, van der Heijde D, St. Clair W, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. <i>The New England Journal of Medicine</i> 2000; 343:1594-602.
		Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained Improvement Over Two Years in Physical Function, Structural Damage, and Signs and Symptoms Among Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Infliximab and Methotrexate. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2004; 50(4):1051-1065.
		Smolen JS, Han C, Bala M, et al. Evidence of Radiographic Benefit of Treatment With Infliximab Plus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients Who Had No Clinical Improvement. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2005, 52(4):1020-1030.
		Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The Safety of Infliximab, Combined With Background Treatments, Among Patients With Rheumatoid Arthritis and Various Comorbidities. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2006; 54(4):1075-1086.
4	Maini 1998	Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor $\alpha$ monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 1998; 41(9):1552-1563.
5	START	Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2007; 66(9):1233-1238.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
6	Taylor 2004	Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. Comparison of Ultrasonographic Assessment of Synovitis and Joint Vascularity With Radiographic Evaluation in a Randomized, Placebo-Controlled Study of Infliximab Therapy in Early Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2004; 50(4):1107-1116.
7	Zhang 2006	Zhang F, Hou Y, Huang F, et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a preliminary study from China. <i>APLAR Journal of Rheumatology</i> 2006; 9:127-130.

### 12.5.5 Rytuksymab

Tabela 141. Badania pierwotne (rytuksymab) włączone do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Edwards 2004	Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński J, et al. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. <i>The New England Journal of Medicine</i> 2004; 350:2572-2581.
	Strand 2006	Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. <i>Rheumatology</i> 2006; 45:1505-1513.
2	DANCER	Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2006; 54(5):1390-1400.
		Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. <i>The Journal of Rheumatology</i> 2008; 35(1):20-30.
3	REFLEX	Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2006; 54(9):2793-2806.
		Keystone E, Burmester GR, Furie R, et al. Improvement in Patient-Reported Outcomes in a Rituximab Trial in Patients With Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2008; 59(6):785:793.
		Keystone E, Emery P, Peterfy CG, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2009; 68:216-221.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
4	SERENE	Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENE)). <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2010; 69:1629-1635.
5	Breedveld 2007	Breedveld F, Agarwal S, Yin M, et al. Rituximab Pharmacokinetics in Patients With Rheumatoid Arthritis: B-Cell Levels Do Not Correlate With Clinical Response. <i>The Journal of Clinical Pharmacology</i> 2007; 47:1119-1128.

## 12.6 Spis badań pierwotnych wykluczonych z przeglądu

### 12.6.1 Tocilizumab

Tabela 142. Badania pierwotne (tocilizumab) wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2012 Jul 7. [Epub ahead of print].	Badanie porównujące TOC+PLC vs TOC+MTX
2	Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, et al. Tocilizumab has no clinically relevant effects on methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. <i>International Journal of Clinical Pharmacology</i> 2012; 50(3):218-23.	Niewłaściwe punkty końcowe
3	Iking-Konert C, Aringer M, Wollenhaupt J, et al. Performance of the new 2011 ACR/EULAR remission criteria with tocilizumab using the phase IIIb study TAMARA as an example and their comparison with traditional remission criteria. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2011; 70(11):1986-90.	Nie jest to badanie RCT
4	Kume K, Amano K, Yamada S, et al. Epub 2011 Aug 1. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. <i>The Journal of Rheumatology</i> 2011; 38(10):2169-71.	Badanie objęło pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem, lekami biologicznymi i sterydami
5	Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, et al. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients--REACTION 52-week study. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2011; 50(10):1908-15.	Badanie retrospektywne
6	Yokoe I, Nishio S, Sato H, et al. Comparison of MMP-3 levels in rheumatoid arthritis after treatment with tocilizumab or infliximab for 12 weeks. <i>Modern Rheumatology</i> 2011; 21(6):710-4.	Brak informacji o metodologii/o sposobie przydzielania do grup; nie podano czy zastosowano randomizację
7	Mori S, Ueki Y. Primary lack of efficacy of infliximab therapy for rheumatoid arthritis: pharmacokinetic characterization and assessment of switching to tocilizumab. <i>Modern Rheumatology</i> 2011; 21(6):628-36.	Nie jest to badanie RCT

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
8	Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, et al. In rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab, the rate of clinical disease activity index (CDAI) remission at 24 weeks is superior in those with higher titers of IgM-rheumatoid factor at baseline. <i>Modern Rheumatology</i> 2011; 21(4):370-4.	Nie jest to badanie randomizowane; brak grupy kontrolnej
9	Burmester GR, Feist E, Kellner H, et al. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2011; 70(5):755-9.	Badanie TAMARA nie jest badaniem RCT
10	Jones G. The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. <i>Expert Review of Clinical Immunology</i> 2010; 6(2):189-95.	Badanie AMBITION objęło pacjentów, u których wcześniejsze leczenie cLMPCH lub lekami biologicznymi nie było nieskuteczne
11	Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2010; 69(1):88-96.	Badanie AMBITION objęło pacjentów, u których wcześniejsze leczenie cLMPCH lub lekami biologicznymi nie było nieskuteczne
12	Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2002; 46(12):3143-50.	Niewłaściwe dawki (nie oceniano dawki TOC 8 mg/kg)
13	Patel A.M. Moreland L.W. Tocilizumab versus methotrexate in moderate to severe rheumatoid arthritis. <i>Current Rheumatology Reports</i> 2009; 11(5):313-314.	Praca dotycząca badania AMBITION
14	Feist E. Burmester G.-R. Is tocilizumab in combination with traditional DMARDs safe and effective for patients with active RA? <i>Nature Clinical Practice Rheumatology</i> 2009; 5(3):128-129.	komentarz („commentary”)
15	Ohsugi Y. Efficacy of tocilizumab, a humanized anti-IL-6 receptor antibody, in rheumatoid arthritis. <i>Therapy</i> 2008; 5(5):663-666.	Nie jest to badanie RCT
16	Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, et al. Tocilizumab has no clinically relevant effects on methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. <i>International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> 2012; 12(3):218-223.	Nie jest to badanie RCT

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
17	Bykerk V, Östör AJK, Alvaro-Gracia J, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2012 Jul 6. [Epub ahead of print].	Nie jest to badanie RCT

## 12.6.2 Adalimumab

Tabela 143. Badania pierwotne (adalimumab) wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase 2B dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to DMARDs. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2012; 64(3):617-629.	Niewłaściwe porównanie
2	Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Care and Research</i> 2008; 59(10):1467-1474.	Badanie objęło populację chorych wcześniej nie leczonych LMPCHs i i-TNF.
3	Chen D, Chou S, Hsieh T, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis. <i>Journal of the Formosan Medical Association</i> 2009; 108(4):310-319.	Brak informacji na temat braku skuteczności LMPCHs jako kryterium włączenia pacjentów do badania (badanie o krótkim horyzoncie obserwacji – 3 miesiące, z małą populacją badanych – 47)
4	van Vollenhoven RF, Cifaldi MA, Ray S, et al. Improvement in Work Place and Household Productivity for Patients With Early Rheumatoid Arthritis Treated With Adalimumab Plus Methotrexate: Work Outcomes and Their Correlations With Clinical and Radiographic Measures From a Randomized Controlled Trial Companion Study. <i>Arthritis Care and Research</i> 2010, 62(2):226-234.	Pacjenci leczeni MTKS w wywiadzie nie byli włączani do badania.
5	Rau R, Simianer S, van Riel PLCM, et al. Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate. <i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i> 2004; 33:145-153.	Nieodpowiednia dawka adalimumabu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
6	Weismann MH, Moreland LW, Furst DE, et al. Efficacy, Pharmacokinetic, and Safety Assessment of Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Monoclonal Antibody, in Adults with Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate: A Pilot Study. <i>Clinical Therapeutics</i> 2003; 25(6):1700-1721.	Nieodpowiednia dawka adalimumabu.
7	Barrera P, van der Maas A, van Ede, AE, et al. Efficacy, Pharmacokinetic, and Safety Assessment of Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Monoclonal Antibody, in Adults with Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate: A Pilot Study. <i>Rheumatology</i> 2002; 41:430-439.	Nieodpowiednia dawka (pacjenci otrzymujący różne dawki byli traktowani jako jedna grupa); 6-tyg. horyzont badania, w którym oceniano terapię adalimumabem, w warunkach podwójnego zaślepienia próby.
8	den Broeder A, Wanten GJA, Oyen WJG, et al. Neutrophil Migration and Production of Reactive Oxygen Species During Treatment with a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ Monoclonal Antibody in Patients with Rheumatoid Arthritis. <i>The Journal of Rheumatology</i> 2003; 30(2):232-237.	Brak informacji na temat nieskuteczności wcześniejszej terapii.
9	Bennet AN, Peterson P, Zain A, et al. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. <i>Rheumatology</i> 2005; 44:1026-1031.	Nie jest to badanie RCT
10	Zhang W, Bansback N, Guh D, et al. Short-term Influence of Adalimumab on Work Productivity Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis. <i>The Journal of Rheumatology</i> 2008; 35:1729-1736.	Nie jest to badanie RCT
11	Walsh CAE, Minnock P, Slattery C, et al. Quality of life and economic impact of switching from established infliximab therapy to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology</i> 2007; 46:1148-1152.	Nie jest to badanie RCT
12	Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. <i>Annals of Rheumatic Diseases</i> 2006; 65:257-260.	Nie jest to badanie RCT



### 12.6.3 Etanercept

Tabela 144. Badania pierwotne (etanercept) wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Johnsen AK, Schiff MH, Mease PJ, et al. Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. <i>The Journal of Rheumatology</i> 2006; 33(4):659-664.	Porównanie dwóch dawek ETA
2	Kekow J, Moots RJ, Emery P, et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. <i>Annals of Rheumatic Diseases</i> 2010; 69:222-225.	Badanie COMET, pacjenci bez wcześniejszego leczenia
3	Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, et al. Two-Year Clinical and Radiographic Results With Combination Etanercept–Methotrexate Therapy Versus Monotherapy in Early Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2010; 62(3):674-682.	Badanie COMET, pacjenci bez wcześniejszego leczenia
4	Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. <i>The New England Journal of Medicine</i> 2000; 343(22):1586-1593.	Brak informacji o nietolerancji albo braku skuteczności terapii LMPCHs lub i-TNF
5	Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, et al. Therapy of Patients With Rheumatoid Arthritis: Outcome of Infliximab Failures Switched to Etanercept. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2007; 57(3):448-453.	Nie jest to badanie RCT
6	Anis A, Zhang W, Emery P, et al. The effect of etanercept on work productivity in patients with early active rheumatoid arthritis: results from the COMET study. <i>Rheumatology</i> 2009; 48:1283-1289.	Badanie COMET, pacjenci bez wcześniejszego leczenia
7	Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept Versus Methotrexate in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2002; 46(6):1443-1450.	Badanie objęło populację wcześniej nie leczonych MTKS.
8	Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, et al. Longterm Safety, Efficacy, and Radiographic Outcome with Etanercept Treatment in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. <i>The Journal of Rheumatology</i> 2005; 32:1232-1242.	Badanie objęło populację wcześniej nie leczonych MTKS.
9	Iannone F, Trotta F, Montecucco C, et al. Etanercept maintains the clinical benefit achieved by infliximab in patients with rheumatoid arthritis who discontinued infliximab because of side effects. <i>Annals of Rheumatic Diseases</i> 2007; 66:249-252.	Nie jest to badanie RCT
10	Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-Weekly Administration of 50 mg Etanercept in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2004; 50(2):353-363.	Brak informacji o braku skuteczności terapii LMPCHs

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
11	Weisman MH, Paulus HE, Burch FX, et al. A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. <i>Rheumatology</i> 2007; 46:1122-1125.	Brak informacji na temat braku skuteczności leczenia za pomocą LMPCHs
12	van Riel PLCM, Freundlich B, MacPeck D, et al. Patient-reported health outcomes in a trial of etanercept monotherapy versus combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: The ADORE trial. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2008; 67(8):1104-1110.	Badanie ADORE, brak podwójnego zaślepienia próby
13	Sennels HP, Sorenson S, Ostergaard M, et al. Circulating levels of osteopontin, osteoprotegerin, total soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, and high-sensitivity C-reactive protein in patients with active rheumatoid arthritis randomized to etanercept alone or in combination with methotrexate. <i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i> 2008; 37:241-247.	Badanie ADORE, brak podwójnego zaślepienia próby
14	Moreland L, Cohen SB, Baumgartner SW. Longterm Safety and Efficacy of Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis. <i>The Journal of Rheumatology</i> 2001, 28:6.	Nie jest to badanie RCT
15	Laas K, Peltomaa R, Kautiainen H, et al. Clinical impact of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis. <i>Clin Rheumatol</i> 2008, 27: 927-932.	Nie jest to badanie RCT
16	Haraoui B, Keystone EC, Thorne JC, et al. Clinical Outcomes of Patients with Rheumatoid Arthritis After Switching from Infliximab to Etanercept. <i>J Rheumatol</i> 2004;31;2356-2359.	Nie jest to badanie RCT
17	Cohen G, Courvoisier N, Cohen JD, et al. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> 2005, 23: 795-800.	Nie jest to badanie RCT

#### 12.6.4 Infliksymab

Tabela 145. Badania pierwotne (infliksymab) wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
----	------------	-----------------------

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Engvall I, Tengstrand B, Brismar K, et al. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months. <i>Arthritis Research and Therapy</i> 2010; 12:R197.	Jest to badanie otwarte
2	St Clair EW, van der Heijde D, Smolen JS, et al. Combination of Infliximab and Methotrexate Therapy for Early Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Research</i> 2004; 50(11): 3432-3443.	Badanie objęło populację chorych z wczesnym RZS, wcześniej nie leczonych LMPCHs i i-TNF
3	Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and Radiographic Outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST Study). <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2007; 66(9):1227-1232.	Pacjenci leczeni LMPCHs w wywiadzie nie byli włączani do badania
4	Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, et al. Treatment of Early Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2007; 56(12):3319-3927.	Badanie objęło populację chorych z wczesnym RZS, wcześniej nie leczonych MTX
5	Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, et al. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebocontrolled study. <i>Annals of Rheumatic Diseases</i> 2009; 68:1898-1901.	Badanie objęło populację wcześniej nie leczonych LMPCHs.
6	Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, et al. Very Early Treatment With Infliximab in Addition to Methotrexate in Early, Poor-Prognosis Rheumatoid Arthritis Reduces Magnetic Resonance Imaging Evidence of Synovitis and Damage, With Sustained Benefit After Infliximab Withdrawal. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2005; 52(1):27-35.	Badanie objęło populację chorych wcześniej nie leczonych LMPCHs i i-TNF
7	Durez P, Nzeusseu Toukap A, Lauwerys BR, et al. A randomised comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. <i>Annals of Rheumatic Diseases</i> 2004; 63:1069-1074.	Metylprednizolon (MP) vs infliksimab
8	Smolen JS, van der Heijde D, St. Clair EW, et al. Predictors of Joint Damage in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Treated With High-Dose Methotrexate With or Without Concomitant Infliximab. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2006; 54(3):702-710.	Pacjenci leczeni MTKS w wywiadzie nie byli włączani do badania

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
9	Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor $\alpha$ (cA2) versus placebo on rheumatoid arthritis. <i>The Lancet</i> 1994; 344(8930):1105-1110.	Nieodpowiednia dawka infliksimabu
10	Pavelka K, Jarosova K, Suchy D, et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. <i>Annals of Rheumatic Diseases</i> 2009; 68:1285-1289.	Pacjenci w obu grupach otrzymywali infliksimab
11	Yelin E, Trupin L, Katz P, et al. Association Between Etanercept Use and Employment Outcomes Among Patients With Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2003; 48(11):3046-3054.	Nieodpowiednie punkty końcowe
12	Buch MH, Seto Y, Bingham SJ, et al. C-Reactive Protein as a Predictor of Infliximab Treatment Outcome in Patients With Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2005; 52(1):42-48.	Nie jest to badanie RCT
13	Cohen G, Courvoisier N, Cohen JD, et al. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> 2005, 23: 795-800.	Nie jest to badanie RCT

### 12.6.5 Rytuksymab

Tabela 146. Badania pierwotne (rytuksymab) wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2010; 69:1158-1161.	Niewłaściwe punkty końcowe
2	Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, et al. Efficacy and Safety of Retreatment in Patients with Rheumatoid Arthritis with Previous Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Results from the SUNRISE Trial. <i>The Journal of Rheumatology</i> 2010; 37(5):917-927.	Interwencja stosowana w obu ramionach
3	Lal P, Su Z, Holweg CTJ, et al. Inflammation and Autoantibody Markers Identify Rheumatoid Arthritis Patients With Enhanced Clinical Benefit Following Rituximab Treatment. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2011; 63(12):3681-3691.	Przedstawienie wyników dotyczących czynników zapalnych
4	Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roch A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. <i>Annals of Rheumatic Diseases</i> 2011; 70:39-46.	Pacjenci MTX naive

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
5	Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roch A, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. <i>Annals of Rheumatic Diseases</i> 2012; 71:351-357.	Pacjenci MTX naive
6	Rubbert-Roch A, Tak PP, Zerbini C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). <i>Rheumatology</i> 2010; 49:1683-1693.	Porównanie 3 dawek RTX
7	Rigby W, Ferracciolo G, Greenwald M, et al. Effect of Rituximab on Physical Function and Quality of Life in Patients With Rheumatoid Arthritis Previously Untreated With Methotrexate. <i>Arthritis Care and Research</i> 2011; 63(5):711-720.	Pacjenci MTX naive
8	Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, et al. Immunization Responses in Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Rituximab. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2010; 62(1):64-74.	Brak informacji dotyczącej nieskuteczności wcześniejszej terapii i-TNF
9	Kystone E, Emery P, Peterfy CG, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. <i>Annals of Rheumatic Diseases</i> 2009; 68:216-221.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
10	Bokarewa M, Lindholm C, Zendjanchi K, et al. Efficacy of Anti-CD20 Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis Resistant to a Combination of Methotrexate/Anti-TNF Therapy. <i>Scandinavian Journal of Immunology</i> 2007; 66:476-483.	Nie jest to badanie RCT
11	Thurlings RM, Vos K, Gerlag DM, et al. Disease Activity-Guided Rituximab Therapy in Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2008, 58(12):3657-3664.	Nie jest to badanie RCT

12.7 Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności tocilizumabu (RoActemra®) w leczeniu RZS – skala GRADE

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■											
■											
■											
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■											

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

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



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

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

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

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

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

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



## Spis tabel






Tabela 1. Schemat PICO przyjęty w analizie efektywności klinicznej.....	13
Tabela 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.....	21
Tabela 3. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu (cz. I).....	26
Tabela 4. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu (cz. II). ....	27
Tabela 5. Ocena skuteczności tocilizumabu na podstawie włączonych opracowań wtórnych.....	31
Tabela 6. Wyniki opracowania wtórnego Devine 2011 cz I.....	32
Tabela 7. Wyniki opracowania wtórnego Devine 2011 cz II. ....	33
Tabela 8. Ocena skuteczności tocilizumabu.....	33
Tabela 9. Ocena bezpieczeństwa tocilizumabu. ....	34
Tabela 10. Porównanie tocilizumabu z innymi lekami biologicznymi .....	34
Tabela 11. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.....	38
Tabela 12. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu (cz. I). ....	40
Tabela 13. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu (cz II).....	41
Tabela 14. Wyniki Navarro-Millán 2012.....	43
Tabela 15. Wyniki przedstawione w opracowaniu Campbell 2011.....	45
Tabela 16. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	47
Tabela 17. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	47
Tabela 18. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	47
Tabela 19. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	47
Tabela 20. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	48
Tabela 21. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	48
Tabela 22. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	48
Tabela 23. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	48
Tabela 24. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	49
Tabela 25. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	49
Tabela 26. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	49
Tabela 27. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	50
Tabela 28. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	50
Tabela 29. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	50
Tabela 30. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	50
Tabela 31. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	51
Tabela 32. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	51
Tabela 33. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	51
Tabela 34. Wyniki z badania Singh 2010 (Singh 2011). ....	51
Tabela 35. Badania odnalezione w rejestrach badań klinicznych. ....	58
Tabela 36. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu (dla komparatorów).....	107
Tabela 37. Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania.....	129
Tabela 38 Charakterystyka populacji w poszczególnych badaniach.....	142



---

Tabela 39 Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania.....	144
Tabela 40 Charakterystyka populacji w poszczególnych badaniach.....	154
Tabela 41 Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania.....	156
Tabela 42. Krytyczna ocena badania – Abe 2006. ....	168
Tabela 43 Charakterystyka populacji w poszczególnych badaniach.....	170
Tabela 44 Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania.....	172
Tabela 45 Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania.....	174
Tabela 46 Charakterystyka populacji w poszczególnych badaniach.....	183
Tabela 47. Wykaz odnalezionych doniesień konferencyjnych.....	185
Tabela 48. Tocilizumab vs adalimumab – zestawienie wyników dla ocenianych punktów końcowych.....	194
Tabela 49. ACR20, tocilizumab vs adalimumab, 24-tygodniowa obserwacja – badanie ADACTA, I linia leczenia biologicznego.....	195
Tabela 50. ACR50, tocilizumab vs adalimumab, 24-tygodniowa obserwacja – badanie ADACTA, I linia leczenia biologicznego.....	195
Tabela 51. ACR70, tocilizumab vs adalimumab, 24-tygodniowa obserwacja – badanie ADACTA, I linia leczenia biologicznego.....	195
Tabela 52. DAS28 remisja, tocilizumab vs adalimumab, 24-tygodniowa obserwacja – badanie ADACTA, I linia leczenia biologicznego. ....	196
Tabela 53. ACR20, tocilizumab vs placebo, 12-tygodniowa obserwacja – badanie Nishimoto 2004. ....	196
Tabela 54. ACR50, tocilizumab vs placebo, 12-tygodniowa obserwacja – badanie Nishimoto 2004. ....	196
Tabela 55. ACR70, tocilizumab vs placebo, 12-tygodniowa obserwacja – badanie Nishimoto 2004. ....	197
Tabela 56. ACR20, tocilizumab vs metotreksat, 16/12-tygodniowa obserwacja – badanie CHARISMA i badanie SATORI.....	198
Tabela 57. ACR50, tocilizumab vs metotreksat, 16/12-tygodniowa obserwacja – badanie CHARISMA i badanie SATORI.....	199
Tabela 58. ACR70, tocilizumab vs metotreksat, 16/12-tygodniowa obserwacja – badanie CHARISMA i badanie SATORI.....	199
Tabela 59. DAS28 remisja, tocilizumab vs metotreksat, 16-tygodniowa obserwacja – badanie CHARISMA .....	200
Tabela 60. ACR20, tocilizumab vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie SATORI.....	201
Tabela 61. ACR50, tocilizumab vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie SATORI.....	201
Tabela 62. ACR70, tocilizumab vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie SATORI.....	201
Tabela 63. DAS28 remisja, tocilizumab vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie SATORI .....	201
Tabela 64. ACR20, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12/16-tygodniowa obserwacja – badania ROSE, CHARISMA, LITHE, OPTION, TOWARD.....	202
Tabela 65. ACR50, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12/16-tygodniowa obserwacja – badania ROSE, CHARISMA, LITHE, OPTION, TOWARD.....	203

---

Tabela 66. ACR70, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12/16-tygodniowa obserwacja – badania ROSE, CHARISMA, LITHE, OPTION, TOWARD.....	205
Tabela 67. DAS28 remisja, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12/16-tygodniowa obserwacja – badanie ROSE i badanie CHARISMA.....	206
Tabela 68. ACR20, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badania ROSE, LITHE, OPTION, TOWARD.....	208
Tabela 69. ACR50, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badania ROSE, LITHE, OPTION, TOWARD.....	209
Tabela 70. ACR70, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badania ROSE, LITHE, OPTION, TOWARD.....	211
Tabela 71. DAS28 remisja, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badania ROSE, OPTION i TOWARD.....	213
Tabela 72. ACR270, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja – badanie LITHE.....	215
Tabela 73. ACRb0, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja – badanie LITHE.....	215
Tabela 74. ACR70, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja – badanie LITHE.....	215
Tabela 75. Remisja DAS28, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja – badanie LITHE.....	216
Tabela 76. ACR20, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.....	217
Tabela 77. ACR20, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.....	218
Tabela 78. ACR20, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.....	218
Tabela 79. Remisja wg DAS28, tocilizumab+metotreksat vs metotreksat, 24-tygodniowa obserwacja – badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.....	218
Tabela 80. Struktura i podejście do porównań pośrednich.....	219
Tabela 81. Zestawienie częstości zaobserwowanych działań niepożądanych – I linia leczenia biologicznego.....	262
	264
	264
	265
	265
	265
Tabela 87. Odsetek zgonów, tocilizumab vs placebo, 3-miesięczna obserwacja, badanie Nishimoto 2004.....	266
Tabela 88. Odsetek ciężkich działań niepożądanych, tocilizumab vs placebo, 3-miesięczna obserwacja, badanie Nishimoto 2004.....	266
Tabela 89. Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych, tocilizumab vs placebo, 3-miesięczna obserwacja, badanie Nishimoto 2004.....	266

---

Tabela 90. Działania niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych, tocilizumab vs placebo, 3-miesięczna obserwacja, badanie Nishimoto 2004.....	267
Tabela 91. Ciężkie działania niepożądane, tocilizumab vs metotreksat, 5/6-miesięczna obserwacja, badanie CHARISMA i badanie SATORI.....	268
Tabela 92. Ciężkie infekcje, tocilizumab vs metotreksat, 5-miesięczna obserwacja, badanie CHARISMA.....	269
Tabela 93. Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych, tocilizumab vs metotreksat, 5/6-miesięczna obserwacja, badanie CHARISMA i badanie SATORI.....	269
Tabela 94. Działania niepożądane raportowane w badaniach klinicznych, tocilizumab vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie SATORI.....	270
Tabela 95. Ciężkie działania niepożądane, tocilizumab vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja, badanie SAMURAI.....	270
Tabela 96. Ciężkie infekcje, tocilizumab vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja, badanie SAMURAI.....	271
Tabela 97. Choroby nowotworowe, tocilizumab vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja, badanie SAMURAI.....	271
Tabela 98. Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych, tocilizumab vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja, badanie SAMURAI.....	271
Tabela 99. Działania niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych, tocilizumab vs metotreksat, 12-miesięczna obserwacja, badanie SAMURAI.....	271
Tabela 100. Odsetek zgonów, tocilizumab w skojarzeniu z metotretksatem vs metotretksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie ROSE i badanie TOWARD.....	273
Tabela 101. Ciężkie działania niepożądane, tocilizumab w skojarzeniu z metotretksatem vs metotretksat, 6-miesięczna obserwacja, badania CHARISMA, OPTION, ROSE i TOWARD.....	273
Tabela 102. Ciężkie infekcje, tocilizumab w skojarzeniu z metotretksatem vs metotretksat, 6-miesięczna obserwacja, badania CHARISMA, OPTION, ROSE i TOWARD.....	274
Tabela 103. Choroby nowotworowe, tocilizumab w skojarzeniu z metotretksatem vs metotretksat, 6-miesięczna obserwacja, badania OPTION i ROSE.....	275
Tabela 104. Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii, tocilizumab w skojarzeniu z metotretksatem vs metotretksat, 6-miesięczna obserwacja, badania CHARISMA, OPTION, ROSE i TOWARD.....	276
Tabela 105. Działania niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych, tocilizumab w skojarzeniu z metotretksatem vs metotretksat, 6-miesięczna obserwacja, badania OPTION, ROSE i TOWARD.....	277
Tabela 106. Odsetek zgonów, tocilizumab w skojarzeniu z metotretksatem vs metotretksat, 12-miesięczna obserwacja, badanie LITHE.....	287
Tabela 107. Ciężkie infekcje, tocilizumab w skojarzeniu z metotretksatem vs metotretksat, 12-miesięczna obserwacja, badanie LITHE.....	287
Tabela 108. Zestawienie częstości zaobserwowanych działań niepożądanych – II linia leczenia biologicznego.....	288
Tabela 109. Wszystkie działania niepożądane, tocilizumab w skojarzeniu z metotretksatem vs metotretksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.....	289
Tabela 110. Odsetek zgonów, tocilizumab w skojarzeniu z metotretksatem vs metotretksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.....	289

---

Tabela 111. Ciężkie działania niepożądane w tym ciężkie infekcje, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.....	289
Tabela 112. Działania niepożądane związane z leczeniem, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.....	290
Tabela 113. Przerwanie terapii albo modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.....	290
Tabela 114. Działania niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem vs metotreksat, 6-miesięczna obserwacja, badanie RADIATE, II linia leczenia biologicznego.....	290
Tabela 115. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (tocilizumab) w systemie bazy MEDLINE, dane na dzień 10.07.2012 r.....	299
Tabela 116. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (tocilizumab) w systemie bazy EMBASE, dane na dzień 17.07.2012 r.....	299
Tabela 117. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (tocilizumab) w systemie bazy <i>Cochrane Library</i> , dane na dzień 17.07.2012 r.....	299
Tabela 118. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (tocilizumab) w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 17.07.2012 r.....	300
Tabela 119. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (komparatory) w systemie bazy MEDLINE, dane na dzień 13.08.2012 r.....	300
Tabela 120. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (komparatory) w systemie bazy EMBASE, dane na dzień 13.08.2012 r.....	301
Tabela 121. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (komparatory) w systemie bazy <i>Cochrane Library</i> , dane na dzień 13.08.2012 r.....	302
Tabela 122. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy MEDLINE, dane na dzień 24.07.2012 r.....	304
Tabela 123. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy EMBASE, dane na dzień 24.07.2012 r.....	304
Tabela 124. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy <i>Cochrane Library</i> , dane na dzień 17.07.2012 r.....	305
Tabela 125. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy MEDLINE, dane na dzień 23.08.2012 r.....	305
Tabela 126. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy EMBASE, dane na dzień 23.08.2012 r.....	305
Tabela 127. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy MEDLINE, dane na dzień 23.08.2012 r.....	306
Tabela 128. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy EMBASE, dane na dzień 23.08.2012 r.....	306
Tabela 129. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy MEDLINE, dane na dzień 23.08.2012 r.....	307
Tabela 130. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy EMBASE, dane na dzień 23.08.2012 r.....	307
Tabela 131. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy MEDLINE, dane na dzień 23.08.2012 r.....	307

Tabela 132. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w systemie bazy EMBASE, dane na dzień 23.08.2012 r.....	308
Tabela 133. Opracowania wtórne włączone do przeglądu.....	309
Tabela 134. Opracowania wtórne włączone do przeglądu.....	311
Tabela 135. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.....	316
Tabela 136. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.....	319
Tabela 137. Badania pierwotne (tocilizumab) włączone do przeglądu.....	325
Tabela 138. Badania pierwotne (adalimumab) włączone do przeglądu.....	327
Tabela 139. Badania pierwotne (etanercept) włączone do przeglądu.....	328
Tabela 140. Badania pierwotne (infliksymab) włączone do przeglądu.....	330
Tabela 141. Badania pierwotne (rytuksymab) włączone do przeglądu.....	331
Tabela 142. Badania pierwotne (tocilizumab) wykluczone z raportu.....	333
Tabela 143. Badania pierwotne (adalimumab) wykluczone z raportu.....	335
Tabela 144. Badania pierwotne (etanercept) wykluczone z raportu.....	337
Tabela 145. Badania pierwotne (infliksymab) wykluczone z raportu.....	338
Tabela 146. Badania pierwotne (rytuksymab) wykluczone z raportu.....	340

## Spis rycin

Rycina 1. Selekcja badań włączonych do opracowania (tocilizumab vs leki biologiczne).....	19
Rycina 2. Selekcja badań włączonych do opracowania (tocilizumab vs placebo/cLMPCH). .....	36
Rycina 3. Selekcja badań pierwotnych włączonych do opracowania. ....	57
Rycina 4. Selekcja badań pierwotnych włączonych do opracowania. ....	105
Rycina 5. Selekcja badań pierwotnych (adalimumab) włączonych do opracowania.....	125
Rycina 6. Selekcja badań pierwotnych (etanercept) włączonych do opracowania.....	126
Rycina 7. Selekcja badań pierwotnych (infliksymab) włączonych do opracowania. ....	127
Rycina 8. Selekcja badań pierwotnych (rytuksymab) włączonych do opracowania.....	128
Rycina 9. Metaanaliza efektywności tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względny ze względu na ACR20. ....	198
Rycina 10. Metaanaliza efektywności tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na ACR20.....	198
Rycina 11. Metaanaliza efektywności tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względny ze względu na ACR50.....	199
Rycina 12. Metaanaliza efektywności tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na ACR50.....	199
Rycina 13. Metaanaliza efektywności tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względny ze względu na ACR70.....	200
Rycina 14. Metaanaliza efektywności tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na ACR70.....	200
Rycina 15. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względny ze względu na ACR20. ....	203
Rycina 16. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na ACR20. ....	203
Rycina 17. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względny ze względu na ACR50. ....	204
Rycina 18. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na ACR50. ....	205
Rycina 19. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względny ze względu na ACR70. ....	205
Rycina 20. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na ACR70. ....	206
Rycina 21. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względny ze względu na odsetek remisji wg DAS28.....	207
Rycina 22. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na odsetek remisji wg DAS28.....	207

Rycina 23. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ACR20.....	209
Rycina 24. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na ACR20.....	209
Rycina 25. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ACR50.....	210
Rycina 26. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na ACR50.....	211
Rycina 27. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ACR70.....	211
Rycina 28. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na ACR70.....	212
Rycina 29. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na odsetek remisji wg DAS28.....	213
Rycina 30. Metaanaliza efektywności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na odsetek remisji wg DAS28.....	213
Rycina 31. Metaanaliza efektywności etanerceptu w porównaniu z placebo w ujęciu względnym ze względu na ACR20.....	220
Rycina 32. Metaanaliza efektywności etanerceptu w porównaniu z placebo w ujęciu bezwzględnym ze względu na ACR20.....	220
Rycina 33. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ciężkie działania niepożądane.....	268
Rycina 34. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na ciężkie działania niepożądane.....	268
Rycina 35. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych.....	269
Rycina 36. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych.....	269
Rycina 37. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na zgon.....	273
Rycina 38. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na zgon.....	273
Rycina 39. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ciężkie działania niepożądane.....	274

---

Rycina 40. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na ciężkie działania niepożądane.....	274
Rycina 41. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na ciężkie infekcje.....	275
Rycina 42. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na ciężkie infekcje.....	275
Rycina 43. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na choroby nowotworowe.....	276
Rycina 44. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na choroby nowotworowe.....	276
Rycina 45. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii.....	277
Rycina 46. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii.....	277
Rycina 47. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na infekcje.....	280
Rycina 48. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na infekcje.....	281
Rycina 49. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na infekcje górnych dróg oddechowych.....	281
Rycina 50. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na infekcje górnych dróg oddechowych.....	281
Rycina 51. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na zaburzenia przewod pokarmowego.....	281
Rycina 52. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na zaburzenia przewod pokarmowego.....	282
Rycina 53. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej.....	282
Rycina 54. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględny ze względu na zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej.....	282
Rycina 55. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na zaostrenie RZS.....	282

---



---

Rycina 56. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na zaostrzenie RZS.....	283
Rycina 57. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na zaburzenia ze strony układu nerwowego.....	283
Rycina 58. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na zaburzenia ze strony układu nerwowego.....	283
Rycina 59. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na choroby skóry i tkanki podskórnej.....	283
Rycina 60. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na choroby skóry i tkanki podskórnej.....	284
Rycina 61. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	284
Rycina 62. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	284
Rycina 63. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na zaburzenia ze strony układu krążenia.....	284
Rycina 64. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na zaburzenia ze strony układu krążenia.....	285
Rycina 65. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na inne uogólnione zaburzenia albo reakcje w miejscu podania.....	285
Rycina 66. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na inne uogólnione zaburzenia albo reakcje w miejscu podania.....	285
Rycina 67. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu względnym ze względu na odchylenia w badaniach laboratoryjnych.....	285
Rycina 68. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w ujęciu bezwzględnym ze względu na odchylenia w badaniach laboratoryjnych.....	286

---

## Piśmiennictwo

[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars.]