

ANALIZA KLINICZNA

ZASTOSOWANIE CERTOLIZUMAB PEGOL W LECZENIU REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

Wersja 2.00

Kraków – grudzień 2011 aktualizacja lipiec 2012



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 8 grudnia 2011

[Redacted text block]

Niniejszy dokument stanowi aktualizację opracowania:

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

UCB Pharma Sp.z.o.o. - Vedim Sp.z.o.o

ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[Redacted text block]



SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	8
Streszczenie.....	14
1. Wstęp.....	18
1.1. Cel analizy	18
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	18
2. Problem zdrowotny	20
2.1. Populacja docelowa	20
2.2. Definicja	20
2.3. Epidemiologia	20
2.4. Etiopatogeneza	20
2.5. Rozpoznanie	21
2.6. Objawy kliniczne	24
2.7. Rokowanie i historia naturalna choroby	24
2.8. Ocena zaawansowania i aktywności choroby	25
2.8.1. Ocena zaawansowania choroby	26
2.8.2. Ocena aktywności choroby	27
2.8.3. Ocena wydolności czynnościowej	28
2.8.4. Ocena odpowiedzi na leczenie	30
2.9. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów	33
2.9.1. Edukacja pacjenta	33
2.9.2. Rehabilitacja	33
2.9.3. Leczenie ortopedyczne i chirurgiczne	33
2.9.4. Leczenie farmakologiczne	34
3. Charakterystyka interwencji	36
3.1. Certolizumab	36
3.2. Adalimumab	37
3.3. Etanercept	38
3.4. Infliximab	39
4. Metodyka	42
4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	42
4.1.1. Kryteria włączenia badań do analizy	42
4.1.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy	44

4.2.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	44
4.2.1.	Strategia wyszukiwania	44
1.1.1.	Przeszukane bazy informacji medycznej.....	45
4.2.2.	Selekcja odnalezionych publikacji	46
4.3.	Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych badań	47
4.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych	48
4.5.	Analiza statystyczna wyników.....	48
4.6.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych	49
4.7.	Porównanie pośrednie	50
4.8.	Ocena siły dowodów naukowych.....	51
5.	Charakterystyka badań klinicznych	52
5.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej	52
5.2.	Charakterystyka badań klinicznych	54
5.2.1.	Porównanie CZP vs PLC.....	54
5.2.2.	Porównanie ADA vs PLC.....	55
5.2.3.	Porównanie ETA vs PLC	56
5.2.4.	Porównanie INF vs PLC	58
6.	Wyniki analizy klinicznej CZP vs PLC	61
6.1.	Analiza skuteczności.....	61
6.1.1.	Śmiertelność.....	61
6.1.2.	Odpowiedź ACR20	62
6.1.3.	Odpowiedź ACR50	63
6.1.4.	Odpowiedź ACR70	65
6.1.5.	Remisja choroby wg DAS28	66
6.1.6.	Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28	66
6.1.7.	Klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI	67
6.1.8.	Zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI.....	68
6.1.9.	Jakość życia	70
6.1.10.	Zmiany radiologiczne.....	73
6.1.11.	Liczba tkliwych stawów.....	74
6.1.12.	Liczba obrzękniętych stawów	75
6.1.13.	Klinicznie istotna poprawa w ocenie stanu zdrowia przez pacjenta	76
6.1.14.	Ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta	77
6.1.15.	Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności.....	78
6.2.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności certolizumab pegol vs placebo	80
6.3.	Analiza bezpieczeństwa.....	82
6.3.1.	Wycofanie z badania ogółem.....	82
6.3.2.	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych.....	83

6.3.3.	Działania niepożądane ogółem.....	83
6.3.4.	Ciężkie działania niepożądane	84
6.3.5.	Infekcje	85
6.3.6.	Ciężkie infekcje.....	86
6.3.7.	Nowotwory złośliwe	87
6.4.	Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa certolizumab pegol vs placebo	88
7.	Wyniki analizy klinicznej ADA vs PLC	90
7.1.	Analiza skuteczności.....	90
7.1.1.	Śmiertelność.....	90
7.1.2.	Odpowiedź ACR20	92
7.1.3.	Odpowiedź ACR50	94
7.1.4.	Odpowiedź ACR70	96
7.1.5.	Zmiana wskaźnika DAS28.....	98
7.1.6.	Zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI.....	98
7.1.7.	Zmiany radiologiczne.....	102
7.1.9.	Liczba obrzękniętych stawów	105
7.1.10.	Ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta	108
7.1.11.	Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności.....	112
7.1.12.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności adalimumab vs placebo	113
7.2.	Analiza bezpieczeństwa dla porównania ADA vs PLC	115
7.2.1.	Wycofanie z badania ogółem.....	115
7.2.2.	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych.....	116
7.2.3.	Działania niepożądane ogółem.....	118
7.2.4.	Ciężkie działania niepożądane	120
7.2.5.	Infekcje ogółem	121
7.2.6.	Ciężkie infekcje.....	123
7.2.7.	Nowotwory złośliwe	124
7.2.8.	Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa adalimumab vs placebo	125
8.	Wyniki analizy klinicznej ETA vs PLC	126
8.1.	Analiza skuteczności.....	126
8.1.1.	Śmiertelność.....	126
8.1.2.	Odpowiedź ACR20	127
8.1.3.	Odpowiedź ACR50	130
8.1.4.	Odpowiedź ACR70	132
8.1.5.	Remisja choroby wg DAS	134
8.1.6.	Remisja choroby wg DAS28	135
8.1.7.	Zmiana wskaźnika DAS.....	135
8.1.8.	Poprawa wg HAQ-DI	136

8.1.9.	Klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI	136
8.1.10.	Zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI.....	137
8.1.11.	Brak progresji zmian radiologicznych	139
8.1.12.	Liczba tkliwych stawów.....	140
8.1.13.	Liczba obrzękniętych stawów	142
8.1.14.	Ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta	144
8.1.15.	Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności.....	146
8.1.16.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności etanercept vs placebo	148
8.2.	Analiza bezpieczeństwa.....	150
8.2.1.	Wycofanie z badania ogółem.....	150
8.2.2.	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych.....	151
8.2.3.	Działania niepożądane ogółem.....	153
8.2.4.	Ciężkie działania niepożądane	154
8.2.5.	Infekcje ogółem	156
8.2.6.	Ciężkie infekcje.....	157
8.2.7.	Nowotwory złośliwe	158
8.2.8.	Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa etanercept vs placebo	158
9.	Analiza kliniczna dla porównania INF vs PLC	160
9.1.	Analiza skuteczności.....	160
9.1.1.	Śmiertelność.....	160
9.1.2.	Odpowiedź ACR20	161
9.1.3.	Odpowiedź ACR50	162
9.1.4.	Odpowiedź ACR70	164
9.1.5.	Remisja choroby wg DAS28	165
9.1.6.	Zmiana wskaźnika DAS28.....	166
9.1.7.	Poprawa wg HAQ-DI	167
9.1.8.	Zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI.....	167
9.1.9.	Jakość życia	168
9.1.10.	Zmiany radiologiczne.....	169
9.1.11.	Liczba tkliwych stawów.....	169
9.1.12.	Liczba obrzękniętych stawów	170
9.1.13.	Ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta	171
9.1.14.	Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności.....	171
9.1.15.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności infliximab vs placebo	172
9.2.	Analiza bezpieczeństwa.....	173
9.2.1.	Wycofanie z badania ogółem.....	173
9.2.2.	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych.....	175
9.2.3.	Działania niepożądane ogółem.....	176
9.2.4.	Ciężkie działania niepożądane	177

9.2.5.	Infekcje ogółem	178
9.2.6.	Ciężkie infekcje.....	180
9.2.7.	Nowotwory złośliwe	181
9.2.8.	Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa infliksimab vs placebo	182
10.	Porównanie pośrednie.....	183
11.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	209
11.1.	Ocena profilu bezpieczeństwa antagonistów TNF- α w oparciu o raporty opublikowane przez agencje rządowe.....	209
		
		
12.	Wnioski końcowe	216
13.	Ograniczenia	219
14.	Dyskusja.....	221
15.	Bibliografia.....	225
16.	Spis wykresów.....	243
17.	Spis tabel	245
18.	Aneks.....	251
18.1.	Wyniki wyszukiwania baz informacji medycznej.....	251
18.2.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy	260
18.3.	Wyniki badania REALISTIC	288
18.4.	Opracowania wtórne	289
18.4.1.	Przeglądy systematyczne	289
18.4.2.	Przeglądy Prescrire	299
18.4.3.	Wnioski z opracowań wtórnych	299
18.5.	Przyczyny wykluczenia badań z analizy klinicznej	301
18.6.	Badania w toku	308
18.7.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	315
18.8.	Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych.....	316
18.9.	Formularze dla ekstrahowanych danych	317

INDEKS SKRÓTÓW

ABA	Abatacept
ACR	Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (<i>American College of Rheumatology</i>)
ACR20	Odpowiedź na leczenie, poprawa o co najmniej 20% wg kryteriów ACR
ACR50	Odpowiedź na leczenie, poprawa o co najmniej 50% wg kryteriów ACR
ACR70	Odpowiedź na leczenie, poprawa o co najmniej 70% wg kryteriów ACR
ADA	Adalimumab
AE	Działanie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AHRQ	Amerykańska Agencja HTA (<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>)
AKA	Przeciwciała przeciwkeratynowe (<i>Antikeratin Antibodies</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
ANA	Anakinra
anty-CCP	Przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (<i>Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APF	Czynnik około jądrowy (<i>Antiperinuclear Factor</i>)
ARR	Bezwzględna redukcja ryzyka; (<i>Absolute Risk Reduction</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)

bd	Brak danych
BIW	Dwa razy w tygodniu (<i>Biweekly</i>)
CENTRAL	Rejestr badań kontrolowanych Biblioteki Cochrane'a (<i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>)
CI	Przedział ufności; przedział (<i>Confidence Interval</i>)
CMA	Kanadyjskie Towarzystwo Lekarskie (<i>Canadian Medical Association</i>)
CRD	Brytyjska instytucja zajmująca się HTA (<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>)
CRP	Białko C-reaktywne (<i>C-reactive protein</i>)
CZP	Certolizumab pegol
DARE	Baza ustrukturyzowanych abstraktów przeglądów systematycznych (<i>Database of Abstract of Review of Effects</i>)
DAS / DAS28	Wskaźnik aktywności choroby (<i>Disease Activity Score / Disease Activity Score 28</i>)
DAS28-CRP	Modyfikacja skali DAS28 uwzględniająca stężenia białka C-reaktywnego (CRP) (<i>Disease Activity Score 28-C-Reactive Protein</i>)
DMARD	Lek modyfikujący przebieg choroby (<i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>)
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>Evidence-Based Medicine</i>)
EMBASE	Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych (<i>Excerpta Medica Database</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
EOW	Podanie leku co dwa tygodnie (<i>Every Other Week</i>)
ETA	Etanercept

EULAR	Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi (<i>European League Against Rheumatism</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FU	Okres obserwacji (<i>Follow up</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GRADE	Skala Oceny Dowodów Naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HAQ	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia (<i>Health Assessment Questionnaire</i>)
HAQ-DI	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (część kwestionariusza HAQ) (<i>Health Assessment Questionnaire - Disability Index</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
IL	Interleukina
INF	Infliksimab
IS	Wynik (różnica) istotny statystycznie (<i>Statistically Significant</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
mc	Masa ciała
MEDLINE	Bibliograficzna baza z zakresu medycyny i nauk pokrewnych (<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>)
MHC	Główny układ zgodności tkankowej (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)

MP	Metylprednizolon
MTX	Metotreksat
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (1/ARR) (<i>Number Needed to Treat</i>)
NS	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie (<i>Statistically Not Significant</i>)
NSAID	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>)
OB	Poziom sedymentacji erytrocytów - Odczyn Biernackiego
OD	Podanie leku raz dziennie (<i>Once a Day</i>)
OW	Podanie leku raz na tydzień (<i>Once a Week</i>)
p	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>P-value</i>)
p.o.	Doustne podanie leku
PET top-5 score	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Problem Elicitation Technique</i>)
PGA	Ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta (<i>Patient's Global Assessment</i>)

PL	Program Lekowy
PLC	Placebo (<i>Placebo</i>)
PPD	Oczyszczony produkt proteinowy (<i>Purified Protein Derivative</i>)
PS	Przegląd systematyczny (<i>Systematic Review</i>)
RADAI	Wskaźnik aktywności choroby w RZS (<i>Rheumatoid Arthritis Disease Activity</i>)
RAI	Współczynnik stawowy Ritchiego (<i>Ritchie Articular Index</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie randomizowane (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyk; (<i>Risk Difference</i>)
RF	Czynnik reumatoidalny (<i>Rheumatoid Factor</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RTG	Technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie (<i>Radioisotope Thermoelectric Generator</i>)
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów (<i>Rheumatoid Arthritis</i>)
SAE	Ciężkie działanie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SF-36	Standardowy kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (<i>Medical Outcome Study Short Form 36</i>)
SF-36 MCS	Komponent kwestionariusza SF-36 dotyczący zdrowia psychicznego (<i>Short-Form 36 Health Survey Mental Component Summary</i>)
SF-36 PCS	Komponent kwestionariusza SF-36 dotyczący zdrowia fizycznego (<i>Short-Form 36 Health Survey Physical Component Summary</i>)

SJC	Liczba obrzękniętych stawów (<i>Swollen Joint Count</i>)
SMD	Średnia standardowa różnica (<i>Standard Mean Difference</i>)
SSZ	Sulfazalazyna
TJC	Liczba bolesnych/tkliwych stawów (<i>Tender Joint Count</i>)
TNF	Czynnik martwicy nowotworów (<i>Tumour Necrosis Factor</i>)
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny
VAS	Analogowa skala wizualna (<i>Visual Analog Scale</i>)
WBC	Liczba białych krwinek (<i>White Blood Cells</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>)
WPAI	Kwestionariusz wydajności pracy i upośledzenia aktywności (<i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</i>)

STRESZCZENIE

- Cel** Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol (CZP) stosowanego u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), w tym metotreksatem (MTX).
- Metodyka analizy** Ocenę efektywności klinicznej dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. W celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych, przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne). Kryteria włączenia spełniały badania, w których oceniane interwencje, podawane w schematach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi, porównywano z placebo (w monoterapii lub terapii skojarzonej z tradycyjnym DMARD). Selekcja odnalezionych publikacji dokonywana była przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie.
- Charakterystyka badań klinicznych** W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano **6296** publikacji, które poddano wstępnej selekcji w oparciu o tytuły i abstrakty. Do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów publikacji zakwalifikowano **305** pozycji, spośród których ostatecznie włączono **22** randomizowane próby klinicznych (33 publikacje), w tym 2 badania (6 publikacji) dla porównania CZP vs PLC, 7 badań (7 publikacji) dla porównania ADA vs PLC, 7 badań (13 publikacji) dla porównania ETA vs PLC oraz 6 badań (7 publikacji) dla porównania INF vs PLC. Odnalezione badania charakteryzowały się bardzo zróżnicowaną jakością metodologiczną ocenianą w skali Jadad (1-5 pkt.). Większość opisanych została jako zaślepienie próby kliniczne, jednakże nie wszędzie podano pełny opis metody zaślepienia. Podobnie opis metody randomizacji nie został przedstawiony we wszystkich badaniach. We wszystkich pracach populację docelową stanowili dorośli pacjenci z RZS po niepowodzeniu tradycyjnych DMARD. Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, w których CZP, ADA, ETA i INF stosowano by po nieskuteczności innych leków biologicznych. Oceniane interwencje podawano w schematach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi. Okres obserwacji wahał się od 12 do 104 tyg.

Wyniki analizy klinicznej dla CZP vs PLC

Wyniki analizy skuteczności wskazują na istotną statystycznie przewagę CZP nad PLC w odniesieniu do:

- **odpowiedzi ACR20** (RB = 4,82 [3,53; 6,59]; NNT_{24-52 tyg.} = 2,34 [2,11; 2,64]),
- **odpowiedzi ACR50** (RB = 6,19 [3,96; 9,69]; NNT_{24-52 tyg.} = 3,30 [2,87; 3,88])
- **odpowiedzi ACR70** RB = 7,95 [3,95; 16,02]; NNT_{24-52 tyg.} = 5,85 [4,86; 7,36],
- **remisji choroby wg DAS28 raportowanej jako:**
 - RB = 11,87 [1,62; 86,92]; NNT_{24 tyg.} = 11,68 [7,99; 21,68],
 - WMD_{24-52 tyg.} = -1,33 [-2,19; -0,48] (zmiana bezwzględna)
- **stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI mierzonego jako:**
 - WMD_{12-24 tyg.} = -25,59 [-34,22; -16,95] (wartość względna) oraz WMD_{24-52 tyg.} = -0,37 [-0,46; -0,28] (wartość bezwzględna),
 - RB = 4,24 [3,13; 5,75]; NNT_{24-52 tyg.} = 2,58 [2,27; 2,98]

Ponadto znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść CZP wykazano dla: wycofania z badania z powodu braku skuteczności, poprawy jakości życia, poprawy ogólnej oceny stanu zdrowia, zmian radiologicznych, liczby tkliwych stawów oraz liczby obrzękniętych stawów.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie CZP zamiast placebo u pacjentów z RZS zwiększa ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych, a także ryzyko wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, infekcji, w tym także ciężkich. Podawanie CZP wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wycofania z badania ogółem, natomiast nie wykazano istotnego statystycznie wpływu CZP na wystąpienie nowotworów złośliwych oraz zgonu.

ADA vs PLC

Wyniki analizy skuteczności wskazują na istotną statystycznie przewagę ADA nad PLC w odniesieniu do:

- **odpowiedzi ACR20** (RB = 2,25 [1,71; 2,96]; NNT_{12-52 tyg.} = 3,11 [2,54; 4,02]),
- **odpowiedzi ACR50** (RB = 3,69 [2,85; 4,79]; NNT_{12-52 tyg.} = 3,75 [3,23; 4,48]),
- **odpowiedzi ACR70** (RB = 4,74 [13,12; 7,20]; NNT_{12-52 tyg.} = 6,63 [5,42; 8,54]).
- **remisji choroby wg DAS28** (WMD = -14,7 [-23,46; -5,94] oraz WMD = -1,0 [-1,38; -0,62], odpowiednio dla wartości względnych i bezwzględnych),
- **zmniejszenia stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI** (WMD_{12-52 tyg.} = -0,33 [-0,39; -0,26]; wartość bezwzględna oraz WMD_{24-52 tyg.} = 23,46 [31,53; -15,39], wartość względna)

Ponadto, znamienne statystycznie korzyści ze stosowania ADA zamiast PLC wykazano również w odniesieniu do wycofania z badania z powodu braku skuteczności, poprawy ogólnej oceny stanu zdrowia, nasilenia zmian radiologicznych, liczby tkliwych stawów, liczby obrzękniętych stawów.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ADA zamiast PLC u pacjentów z RZS zwiększa ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych, nie wpływa jednak na ryzyko wycofania z badania ogółem oraz ryzyko wystąpienia: zgonu, działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, infekcji, ciężkich infekcji, nowotworów złośliwych.

ETA vs PLC

Wyniki analizy skuteczności wskazują na istotną statystycznie przewagę ETA nad PLC w odniesieniu do:

- **odpowiedzi ACR20** (RB = 2,85 [1,40; 5,81]; NNT_{12-100 tyg.} = 2,26 [1,61; 3,76]),
- **odpowiedzi ACR50** (RB = 4,96 [2,11; 11,66]; NNT_{12-104 tyg.} = 2,64 [2,21; 3,27]),
- **odpowiedzi ACR70** (RB = 6,40 [2,00; 20,49]; NNT_{12-104 tyg.} = 4,84 [3,70; 7,00]),
- **remisji choroby wg DAS28** mierzonej parametrem:
 - WMD = -30,10 [-53,00; -7,20]
 - RB = 2,25 [1,65; 3,06]; NNT_{104 tyg.} = 4,24 [3,15; 6,49]),
- **poprawy stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI**, mierzonej parametrem:
 - RB = 1,12 [1,02; 1,22]; NNT_{52 tyg.} = 11,17 [6,25; 52,14];
 - WMD_{12-104 tyg.} = -22,32 [-30,80; -13,83] (wartość względna) oraz WMD_{52tyg} = -0,33 [-0,50; -0,16] (dane bezwzględne).

Ponadto znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść ETA wykazano dla: wycofania z badania z powodu braku skuteczności; remisji choroby mierzonej jako DAS, poprawy względnej zmiany stanu zdrowia, braku progresji zmian radiologicznych, liczby tkliwych stawów oraz liczby obrzękniętych stawów.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ETA przez okres 12-104 tygodni w porównaniu z PLC u pacjentów z RZS zmniejsza ryzyko wycofania z badania ogółem i nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych oraz na ryzyko wystąpienia: zgonu, działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, infekcji, ciężkich infekcji, nowotworów złośliwych.

INF vs PLC

Wyniki analizy skuteczności wskazują na istotną statystycznie przewagę INF nad PLC w odniesieniu do:

- **odpowiedzi ACR20** (RB = 1,91 [1,48; 2,48]; NNT_{14-54 tyg.} = 3,63 [2,98; 4,62]),
- **odpowiedzi ACR50** (RB = 2,38 [1,70; 3,32]; NNT_{14-54 tyg.} = 5,21 [4,29; 6,62]),
- **odpowiedzi ACR70** (RB = 2,70 [1,92; 3,78]; NNT_{14-54 tyg.} = 9,92 [7,57; 14,39]),
- **remisji choroby wg DAS28** mierzonej parametrem:
 - WMD_{28 tyg.} = -0,77 [-1,23; -0,31]
 - RB = 2,40 [1,78; 3,24]; NNT_{22-28 tyg.} = 6,87 [5,23; 10,02]),
- **poprawy stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI**, mierzonej parametrem:
 - RB = 1,44 [1,11; 1,86]; NNT_{28tyg} = 5,59 [3,36; 16,63]
 - WMD_{18tyg.} = -0,31 [-0,50; -0,12] oraz WMD_{52tyg} = -8,12 [-16,24; 0,00]; odpowiednio dla zmian bezwzględnych i względnych

Ponadto znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść ETA wykazano dla: wycofania z badania z powodu braku skuteczności; bezwzględnej zmiany stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI, poprawy jakości życia, poprawy ogólnej oceny stanu zdrowia, redukcji zmian radiologicznych, liczby tkliwych stawów, liczby obrzękniętych stawów.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie INF przez okres 14-54 tygodni w porównaniu z PLC zwiększa ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych, nie wpływa natomiast w sposób istotny statystycznie na ryzyko wycofania z badania ogółem oraz na ryzyko wystąpienia: zgonu, działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, infekcji, ciężkich infekcji

oraz nowotworów złośliwych.

**Porównanie
pośrednie**

Wyniki porównania pośredniego wskazują, na znamiennej statystycznie przewagę CZP nad inhibitorami TNF α w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR20 (w porównaniu z wszystkimi lekami), ACR50 i ACR70 (w porównaniu z ETA i INF) oraz klinicznie istotnej poprawy wg HAQ-DI (w porównaniu z ETA). W grupie CZP wykazano także większą niż w grupie INF remisję choroby wg DAS28, a w porównaniu z ETA przewagę odnośnie odsetka pacjentów z klinicznie istotną poprawą w HAQ-DI. Wyniki porównania pośredniego dla bezpieczeństwa wskazują natomiast, że CZP zwiększa: szansę wycofania z badania z powodu działań niepożądanych (w porównaniu z ETA), ciężkich działań niepożądanych (w porównaniu z INF i ETA), ciężkich infekcji (w porównaniu z INF), działań niepożądanych ogółem oraz infekcji (w porównaniu z ETA).

**Wnioski
końcowe**

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że wszystkie leki biologiczne porównane z placebo charakteryzuje udowodniona skuteczność mierzona jako odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR, remisja choroby wg DAS28 oraz redukcja niepełnosprawności wg HAQI-DI. Jakość życia oraz ogólna ocena stanu zdrowia dokonywana przez pacjentów otrzymujących terapię inhibitorami TNF- α uległa istotnej statystycznie poprawie we wszystkich ocenianych porównaniach.

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że skuteczność terapii certolizumabem pegol mierzona jako odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR jest wyższa od pozostałych leków biologicznych, przy jednocześnie nieco mniej korzystnym profilu bezpieczeństwa. Należy jednak mieć na uwadze, że wyniki porównania obarczone są niepewnością związaną z pośredniością dowodów naukowych, dlatego należy przy ich interpretacji zachować ostrożność.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol (produkt leczniczy Cimzia®) stosowanego u **dorośli pacjentów z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym MTX** [1] Analiza została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTM. [2]

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe):

Populacja:

- dorośli pacjenci z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym MTX [1]

Interwencja:

- certolizumab pegol podawany w schemacie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi

Komparatory:

- adalimumab
- etanercept
- infliksimab

Stosowane w schematach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi dla RZS

Punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie (ACR20, ACR50 i ACR70)
- remisja choroby (wg DAS lub DAS28)
- stopień niepełnosprawności (HAQ / HAQ-DI)
- nasilenie zmian radiologicznych (np. skala Sharpa)
- jakość życia (np. skala SF-36 PCS i SF-36 MCS)
- liczba tkliwych stawów (TJC)
- liczba obrzękniętych stawów (SJC)
- ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta (za pomocą dowolnej skali, w tym VAS)
- wycofanie z badania ogółem
- wycofanie z badania z powodu braku skuteczności

- wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych
- działania niepożądane ogółem
- ciężkie działania niepożądane ogółem
- infekcje
- ciężkie infekcje
- nowotwory
- zgon

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym MTX. Populację zdefiniowano zgodnie z brzemieniem Programu Lekowego (PL). [1]

2.2. Definicja

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec przewlekłe postępujący) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. [3]

2.3. Epidemiologia

Częstość występowania choroby różni się w zależności od położenia geograficznego. Szacuje się, iż w krajach północnej Europy oraz w Ameryce Północnej chorobowość na RZS waha się w granicach 0,5-1,1%, natomiast zapadalność w ciągu roku wynosi około 20-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. W krajach Europy południowej choroba występuje rzadziej, chorobowość wynosi 0,3-0,7%, natomiast zapadalność szacowana jest na około 10-20 nowych przypadków na 100 tys. mieszkańców w ciągu roku. [4, 5] Z danych opublikowanych przez CDC (Centers for Disease Control and Prevention) wynika, że w latach 2007-2009 na terenie Stanów Zjednoczonych odnotowano 22,2% (49,9 mln) nowych przypadków RZS. Ryzyko wystąpienia RZS wzrastało znacząco wraz z wiekiem i było istotnie statystycznie większe ($p < 0,001$) wśród kobiet (24,3%) aniżeli wśród mężczyzn (18,2%). [6] Nie odnaleziono badań epidemiologicznych dotyczących populacji polskiej. Według danych AOTM w Polsce RZS jest przyczyną niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 tysięcy osób. [7]. Z prowadzonej od niedawna w Polsce ewidencji osób aplikujących o zakwalifikowanie do Terapeutycznego Programu Zdrowotnego wynika, że w roku 2010 (dane na dzień 25.11) złożono 2938 wniosków o otrzymanie leczenia biologicznego z wykazu świadczeń gwarantowanych. [8]

2.4. Etiopatogeneza

Przyczyna RZS nie jest do końca poznana. W patogenezie choroby rolę odgrywają czynniki środowiskowe (np. zakażenia wirusowe, mykoplazmatyczne i bakteryjne), genetyczne (przede wszystkim obecność antygenów MHC klasy II, głównie DRB1) i zaburzenia immunologiczne oraz stres. Szacuje się, iż czynniki genetyczne są odpowiedzialne w około 50-60% za rozwój choroby. [9, 10] Prawdopodobnym jest, iż inicjacja i podtrzymanie choroby wiąże się z odpowiedzią limfocytów

T CD45RO+ na nieznaną antygen lub antygeny (egzogenne lub własne) u osoby genetycznie predysponowanej. [9]

Pobudzone limfocyty T uwalniają cytokiny takie jak IL-2 i IFN- γ , które aktywują monocyty i makrofagi uwalniające inne cytokiny (IL-1, TNF- α) oraz czynniki wzrostu. W wyniku tego następuje pobudzenie fibroblastów oraz komórek śródbłonna, co prowadzi do tworzenia nowych naczyń i pobudzenia osteoblastów. Cytokiny prozapalne zwiększają również biosyntezę i aktywność cyklooksygenazy 2, a także wytwarzanie tlenku azotu w komórkach linii osteoblastycznej i osteoklastycznej. Tlenek azotu, który produkowany jest w dużych ilościach w błonie maziowej, wpływa na odpowiedź osteoblastów i osteoklastów na działanie cytokin. Cytokiny TNF- α i IL-1 β należą do podstawowych czynników prozapalnych i ich stężenie jest znacznie podwyższone w zmienionym zapalnie płynie stawowym oraz w tkankach.[9]

Istnieje pogląd, iż hormony również mogą mieć wpływ na rozwój RZS. Kobiety trzy razy częściej zapadają na tę chorobę niż mężczyźni. W czasie ciąży objawy RZS zmniejszają się u 75% kobiet już w I trymestrze, natomiast ulegają pogorszeniu po porodzie. [9, 11] Według jednej z hipotez środki antykoncepcyjne mogą zmniejszać prawdopodobieństwo rozwoju RZS. [11]

2.5. Rozpoznanie

Rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów ustala się na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (American College of Rheumatology, ACR). Do roku 2010 obowiązywał system klasyfikacji opracowany w 1987 r., który obejmuje 5 kryteriów klinicznych, jedno immunologiczne i jedno radiologiczne (Tabela 1). W 2010 r opublikowane zostały nowe kryteria rozpoznania RZS, opracowane we współpracy z europejskim EULAR (Tabela 2). Zgodnie z nowymi kryteriami ocenę należy przeprowadzić u pacjentów, u których występuje klinicznie jawne zapalenie błony maziowej przynajmniej jednego stawu, którego nie można wyjaśnić inną chorobą (np. toczeń rumieniowaty układowy, łuszczycowe zapalenie stawów i dna). Chorobę klasyfikuje się na podstawie uzyskanej sumy punktów z poszczególnych kategorii. Wynik ≥ 6 pkt. oznacza pierwsze rozpoznanie RZS. Pacjentów z wynikiem <6 pkt. nie klasyfikuje się jako chorych na RZS, ale mogą oni spełnić kryteria w późniejszym czasie, podczas kolejnej oceny [12]

Wczesne rozpoznanie choroby umożliwiają ocena markerów serologicznych charakterystycznych dla reumatoidalnego zapalenia stawów (przeciwciała przeciwkeratynowe (AKA), czynnik okołojądrowy (APF), przeciwciała anti-RA33, przeciwciała anti-Sa i przeciwciała anti-CCP). [13]

Tabela 1.
Kryteria klasyfikacji RZS wg ACR^a [9, 14]

Kryteria	Definicja
1. Sztywność poranna stawów	Sztywność poranna w stawach i wokół stawów, utrzymująca się ≥ 1 godz. do wystąpienia znacznej poprawy
2. Zapalenie ≥ 3 stawów	Jednoczesny obrzęk lub wysięk ≥ 3 stawów (spośród 14 stawów po stronie prawej lub lewej: stawy międzypaliczkowe bliższe, śródrečno-paliczkowe, nadgarstkowe, łokciowe, kolanowe, skokowe i śródstopno-paliczkowe) stwierdzony przez lekarza; obecność tylko obrysu kostnego stawu nie spełnia kryterium
3. Zapalenie stawów ręki	Zapalenie ≥ 1 stawu (dotyczy stawów nadgarstkowych, śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych)
4. Symetryczne zapalenie stawów	Jednoczesność i jednoimiennosc obustronnych zmian zapalnych, obustronne zapalenie stawów śródrečno-paliczkowych, międzypaliczkowych bliższych i śródstopno-paliczkowych spełnia kryterium bez zachowania absolutnej symetryczności
5. Guzki reumatoidalne	Guzki podskórne nad wyniosłościami kostnymi po stronie wyprostnej lub w okolicach stawów, stwierdzone przez lekarza
6. Obecność czynnika reumatoidalnego we krwi	Wykazana metodą, w której odsetek dodatnich wyników w grupie kontrolnej stanowi $< 5\%$
7. Zmiany radiologiczne	Obecność nadżerek i osteoporozy przystawowej zajętych stawów w zdjęciu radiologicznym ręki lub nadgarstka w projekcji AP (obecność tylko osteoporozy wyklucza RZS)

a) do ustalenia rozpoznania konieczne jest spełnienie 4 z 7 kryteriów. Kryteria 1-4 muszą być spełnione przez ≥ 6 tygodni

Tabela 2.
Nowe kryteria klasyfikacji RZS wg ACR/EULAR z 2010 r. [12]

Oceniana kategoria	Wynik	Punktacja
A. zajęcie stawów^a	1 duży staw ^b	0 pkt.
	2-10 dużych stawów	1 pkt.
	1-3 małych stawów ^c (z zajęciem dużych stawów albo bez)	2 pkt.
	4-10 małych stawów (z zajęciem dużych stawów albo bez)	3 pkt.
	>10 stawów (w tym co najmniej 1 mały staw)	5 pkt.
B. serologia (konieczny jest wynik co najmniej 1 testu)	RF i ACPA ujemne	0 pkt.
	RF lub ACPA obecne w niskim mianie	2 pkt.
	RF lub ACPA obecne w wysokim mianie	3 pkt.
C. wskaźniki ostrej fazy (konieczny jest wynik co najmniej 1 testu)	stężenie CRP w normie i OB w normie	0 pkt.
	stężenie CRP zwiększone lub OB przyspieszone	1 pkt.
D. czas trwania objawów (niezależnie od długości leczenia)	<6 tygodni	0 pkt.
	≥6 tygodni	1 pkt.

a) zajęcie stawu oznacza obrzęk lub tkliwość w trakcie badania; można je potwierdzić, wykazując zapalenie błony maziowej za pomocą badań obrazowych. Nie uwzględnia się stawów międzypaliczkowych dalszych, stawu nadgarstkowo-śródręcznego i stawu śródstopno-paliczkowego; b) stawy: barkowy, łokciowy, biodrowy, kolanowy, skokowy; c) stawy: śródręczno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, śródstopno-paliczkowe II-V, międzypaliczkowy kciuka i stawy nadgarstka

W diagnostyce reumatoidalnego zapalenia stawów wykorzystuje się:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe,
- badania laboratoryjne: OB, CRP, czynnik reumatoidalny (w przypadku otrzymania wyniku negatywnego – przeciwciała anty-CCP), przeciwciała przeciwjądrowe, morfologię krwi z obrazem odsetkowym, proteinogram osocza, aktywność ALT i AST w surowicy, stężenie kwasu moczowego, kreatyniny i elektrolitów w surowicy, badanie ogólne moczu, badanie płynu stawowego (w celu wykluczenia innej choroby stawów),
- badanie radiologiczne,
- badanie ultrasonograficzne i/lub rezonans magnetyczny i/lub tomografię komputerową struktury stawów, mięśni i ścięgien, które umożliwia:
 - wykrywanie zapalenia błony maziowej i pochewek ścięgnistych,
 - wykrywanie nadżerek kostnych,
 - oznaczenie stopnia zwężenia szpary stawowej,
- badanie gęstości kości dłoni. [9, 15]

2.6. Objawy kliniczne

Spośród 55-65% chorych, RZS rozwija się w ciągu kilku tygodni bez charakterystycznych objawów, natomiast u 10-15% pacjentów następuje ostry początek choroby z objawami pojawiającymi się nagle (w ciągu kilku dni). [9]

W pierwszym etapie rozwoju choroby obserwuje się uczucie rozbicia, zmęczenie, pocenie się, stany podgorączkowe, spadek łaknienia i niewielki ubytek masy ciała. W późniejszym okresie pojawiają się:

- ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk, stóp i tkanek okołostawowych, rzadziej również dużych stawów np. kolanowych czy barkowych, wysięk w stawie oraz niewielki wzrost ucieplenia, jednak bez zaczerwienienia skóry,
- sztywność poranna, trwająca zwykle ponad 1 godzinę (długość trwania sztywności zależy od nasilenia procesu zapalnego), występująca w wyniku gromadzenia się podczas snu płynu obrzękowego w zmienionych zapalnie tkankach. We wczesnym etapie choroby mogą również wystąpić zaburzenia ukrwienia palców, ich nadwrażliwość na zimno, uczucie „obumierania”, mrowienia i drętwienia rąk. [9, 15]

Zapalenie stawów rozwija się równocześnie z zapaleniem pochewek ścięgniętych i kaletek maziowych. Towarzyszą mu również zmiany w ścięgnach i więzadłach, co w efekcie powoduje uszkodzenie pozastawowego aparatu ruchu. [9] W zaawansowanej chorobie dochodzi między innymi do deformacji stawów międzypaliczkowych, wysięków w stawach łokciowych, uszkodzenia stawów biodrowych, rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych, co prowadzi do trwałego kalectwa. W RZS mogą powstawać również guzki reumatoidalne występujące najczęściej w tkance podskórnej. Guzki te mogą się również pojawić w narządach wewnętrznych takich jak płuca, serce lub nerki. [15]

2.7. Rokowanie i historia naturalna choroby

RZS występuje w odmiennych postaciach pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych i czasu, w jakim rozwija się niepełnosprawność. Może przebiegać w sposób ciągły lub też rzutami. U około 70% pacjentów następuje progresja choroby wraz z okresami zaostrzeń oraz remisji, jednak z wciąż postępującą destrukcją stawów. Około 15% pacjentów ma łagodny przebieg choroby, umiarkowaną aktywność choroby, z zajęciem kilku stawów i powolną ich destrukcją, a tylko u około 10% chorych można zaobserwować długotrwałe remisje. [9]

Niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi w reumatoidalnym zapaleniu stawów są:

- młody wiek,
- wysokie miano czynnika reumatoidalnego lub wzrost OB,
- obrzęk >20 stawów,
- występowanie zmian pozastawowych. [9]

Po 5 latach trwania choroby 50% chorych na RZS traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%. Szacuje się, że co czwarty chory na RZS wymaga wymiany dużego stawu. Osoby

cierpiące na RZS żyją o ok. 7 lat krócej niż osoby z populacji ogólnej, ponieważ wcześniej i częściej występują u nich choroby układu sercowo-naczyniowego. Choroba ta prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. [9]

Wykazano, iż wśród pacjentów cierpiących na tę chorobę stopień niepełnosprawności zależy od wielu czynników takich jak:

- wiek,
- płeć,
- czas trwania choroby,
- nasilenie bólu,
- aktywności procesu zapalnego,
- stopnia zaawansowania destrukcji stawów,
- stanu psychicznego,
- warunków socjalno-ekonomicznych. [16]

Czynniki mające największą wartość prognostyczną w zakresie oceny ryzyka wystąpienia znacznej niepełnosprawności, oprócz wieku chorego, to: stężenie CRP i zaawansowanie zmian radiologicznych u pacjentów młodszych, a u osób po 55 roku życia wartości DAS28 i stopień nasilenia bólu (VAS). [16]

Do czynników prognostycznych związanych z RZS, które w istotny sposób wpływają na obniżenie jakości życia zalicza się starszy wiek, płeć żeńską, niższy status socjoekonomiczny, wyższą kliniczną i laboratoryjną aktywność choroby oraz obecność czynnika reumatoidalnego. [17]

RZS to choroba, która często wiąże się z występowaniem innych chorób współistniejących, do których zaliczamy:

- choroby powiązane przyczynowo z RZS: m.in. amyloidoza, zapalenie naczyń, zespół Sjögrena i osteoporoza,
- powikłania leczenia RZS, w tym najczęściej występujące: osteoporoza, choroba wrzodowa i cukrzyca,
- choroby występujące niezależnie od RZS, czyli wszystkie inne, najczęściej internistyczne schorzenia towarzyszące chorobie podstawowej. [17]

2.8. Ocena zaawansowania i aktywności choroby

Ze względu na przewlekły charakter RZS i przebieg choroby z okresami zaostrzeń i względnych remisji istotną staje się obiektywna ocena aktywności choroby, jej zaawansowania oraz odpowiedzi na stosowane leczenie. Poniżej przedstawiono najważniejsze stosowane obecnie skale oceny zaawansowania i aktywności choroby wraz z ich ogólną charakterystyką.

2.8.1. Ocena zaawansowania choroby

Najbardziej charakterystycznym elementem określającym zaawansowanie RZS jest stopień uszkodzenia i destrukcji stawów. Pierwsze kryteria wykorzystywane do oceny nasilenia i klasyfikacji tych zmian zostały zaproponowane przez Steinbrockera w 1949 roku. Oparte są głównie na wynikach badań radiologicznych i wyróżniają cztery etapy – okres zmian wczesnych, umiarkowanych, ciężkich i okres końcowy (Tabela 3). [18]

Tabela 3.
Radiologiczne kryteria zmian w stawach wg Steinbrockera [19]

Stopień zaawansowania zmian	Opis zmian
Okres I wczesny	<ul style="list-style-type: none"> • brak zmian radiologicznych • osteoporoza okołostawowa
Okres II zmian umiarkowanych	<ul style="list-style-type: none"> • osteoporoza okołostawowa (z lub bez objawów rozpoczynającej się podchrzęstnej destrukcji kości)
Okres III zmian ciężkich	<ul style="list-style-type: none"> • nadżerki na brzegach powierzchni stawowych (w badaniu klinicznym: nadwichnięcia, ulnarne odchylenia rąk, nadmierny wyprost, zaniki mięśniowe, guzki reumatoidalne, zapalenie ścięgien lub pochewek ścięgniowych)
Okres IV końcowy	<ul style="list-style-type: none"> • zeszywnienie włókniste lub kostne (przy spełnieniu kryteriów jak w okresie III)

W późniejszych latach opracowano dwie inne skale wykorzystywane do oceny nasilenia zmian RZS - metodę Sharpa opisaną w 1971 roku oraz metodę Larsena-Dale'a z 1975 roku. Obydwie uwzględniają ocenę radiologiczną stawów rąk, stóp i nadgarstków, a dodatkowo, w odróżnieniu od kryteriów Steinbrockera, umożliwiają również ocenę dynamiki procesu chorobowego. [19, 20]

Ocena nasilenia zmian w metodzie Sharpa odnosi się do obecności nadżerek oraz zwężenia szpar stawowych widocznych na zdjęciach radiologicznych rąk, stóp i nadgarstków. W praktyce najczęściej wynik oceny podawany jest jako tzw. zmodyfikowany wynik Sharpa, który stanowi sumę wszystkich stwierdzonych zmian (maksymalnie 280 nadżerek i 168 zwężeń) i stopnia ich nasilenia (nadżerki w stawach rąk 1-5 stopni, nadżerki w stawach stóp 1-10 stopni, zwężenie szpary stawowej 1-4 stopni). Maksymalny wynik w zmodyfikowanej skali Sharpa wynosi 448 punktów. [19]

Istotą trzeciej metody stosowanej do oceny zmian stawowych, czyli metody Larsena (zwana też metodą Larsena-Dale'a), jest porównanie zdjęć radiologicznych pacjenta z radiologicznym wzorcem opracowanym dla każdego stawu wg 5-stopniowej skali zaawansowania zmian. Podejście takie w sposób istotny poprawia obiektywność oceny. Wynikiem końcowym oceny jest tzw. wskaźnik Larsena (Larsena - Dale'a), który stanowi sumę poszczególnych składowych. Maksymalnie może wynosić 200 punktów [21], jednak w zależności od uwzględnionej modyfikacji może się on nieznacznie różnić. Metoda ta jest zalecana przez European League Against Rheumatism (EULAR) do stosowania w badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem więcej niż jednego badacza. [19] Dodatkowo ostatnia modyfikacja (z roku 1995) przystosowała tą skalę do oceny zaawansowania choroby w badaniach długoterminowych. Wykluczono z oceny kciuk i stawy śródstopno-paliczkowe,

obrzęki tkanek miękkich i osteoporozę, natomiast uwzględniono nie tylko obecność, ale i wielkość nadżerek, a nadgarstek podzielono na 4 kwadranty. Dla tej modyfikacji skali Larsena maksymalny wynik to 160 punktów. [20]

2.8.2. Ocena aktywności choroby

Jedną z bazowych i najprostszych metod stosowanych w ocenie aktywności RZS jest współczynnik stawowy Ritchiego (*Ritchie Articular Index*, RAI), którego wynik stanowi łączna suma punktów przyznawana za liczbę zajętych stawów i aktywność choroby (Tabela 6). Do oceny służy 4 punktowa skala, która mierzy bolesność uciskową stawów. Końcowy wynik może zawierać się w przedziale od 0 do 78. Współczynnik stawowy Ritchiego stanowi element składowy wskaźnika aktualnej aktywności choroby (*Disease Activity Score*, DAS), który posłużył do opracowania kryteriów skuteczności leczenia przez EULAR. W praktyce w większości przypadków stosuje się uproszczoną wersję powyższej skali, zwaną DAS28, której wartość kliniczna jest równoważna skali DAS. Wartość DAS28 obliczana jest w oparciu o następujący wzór:

$$\text{DAS28} = 0,56 \times \sqrt{(\text{t28})} + 0,28 \times \sqrt{(\text{s28})} + 0,7 \times \ln(\text{OB}) + 0,014 \times \text{VAS},$$

gdzie:

- s (swollen, swollen joint count) – liczba obrzękniętych stawów (wartości od 0 do 44),
- t (tender, tender joint count) – liczba tkliwych stawów (wartości od 0 do 28),
- VAS (*Visual Analog Scale*) – dokonana przez chorego ocena ogólnego stanu zdrowia lub aktywności choroby (wartości 0-100 mm). [19]

Na podstawie uzyskanej punktacji, aktualną aktywność choroby interpretuje się następująco:

- remisja choroby (<2,6),
- mała aktywność choroby (2,6 – 3,2),
- średnia aktywność choroby (3,2 – 5,1),
- wysoka aktywność choroby (> 5,1). [19]

Modyfikacją powyższej skali jest skala DAS28-CRP, która oprócz aspektów wyżej wymienionych ocenia również aktualne stężenie białka C-reaktywnego, służącego jako marker nasilenia odpowiedzi ostrej fazy.

Kolejną metodą, wykorzystywaną do oceny aktywności choroby, jest analogowa skala wizualna (*Visual Analog Scale*, VAS), której wyniki są bardziej subiektywne, gdyż opierają się na ocenie dokonywanej przez samego pacjenta. Pacjent ma do dyspozycji 100 mm poziomą linię (gdzie 0 oznacza pełny dobrostan, a 100 oznacza maksymalne nasilenie aktywności choroby), na której zaznacza punkt, zgodnie z własnym odczuciem odpowiadający aktualnemu nasileniu choroby.

Ostatnią, również subiektywną metodą, jest ocena dokonywana przez pacjenta, na podstawie której można oznaczyć tzw. wskaźnik aktywności choroby w RZS (*Rheumatoid Arthritis Disease Activity*, RADAI), w zakresie którego oprócz aktualnego stopnia nasilenia dolegliwości, ocenia się również

zmiany w okresie wcześniejszych 6 miesięcy. Wskaźnik RADAI uwzględnia występowanie objawów takich jak ból, sztywność poranna, a także liczba zajętych stawów. EULAR zaleca, aby ocena aktywności choroby dokonywana była co 3 miesiące. [19]

Tabela 4.
Skale wykorzystywane w ocenie stanu klinicznego pacjenta z RZS

Skala	Charakteryzowana wielkość	Oceniane parametry	Zakres i znaczenie wyników
Kryteria Steinbrockera	Okres zaawansowania RZS wg natężenia zmian destrukcyjnych w stawach	Natężenie zmian widocznych na zdjęciach radiologicznych	IV okresy choroby: I-wczesny; II-umiarkowany; III-ciężki, IV-końcowy
Metoda Sharpa	Charakterystyka zmian w przebiegu RZS oraz ich dynamiki	Nadżerki i zwężenia szpar stawowych widoczne na zdjęciach radiologicznych	Wynik maksymalny świadczy o dużym natężeniu choroby
Metoda Larsena-Dale'a	Charakterystyka zmian stawowych w przebiegu RZS oraz ich dynamiki	Zmiany stawowe na zdjęciach radiologicznych oceniane poprzez porównanie z radiologicznym wzorcem	Maks. 200 punktów; wyższy wynik świadczy o większym natężeniu zmian
RAI	Aktywność choroby	Liczba zajętych stawów w oparciu o ocenę bolesności uciskowej	0 -78 punktów; większa liczba punktów świadczy o większej aktywności choroby
DAS28	Aktywność choroby	Liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych stawów, ocena stanu ogólnego (VAS)	remisja choroby < 2,6;; wysoka aktywność choroby > 5,1:
VAS	Aktywność choroby, ocena stanu ogólnego, natężenie bólu	Samoocena stanu klinicznego dokonywana na linii o dł. 100 mm poprzez zaznaczenie pkt. odpowiadającego aktualnej sytuacji zdrowotnej	0-100, wyższy wynik świadczy o większym natężeniu, nasileniu danego stanu

2.8.3. Ocena wydolności czynnościowej

Wyróżnia się 4 metody służące do oceny wydolności czynnościowej pacjenta:

- kryteria wydolności czynnościowej wg Steinbrockera,
- kwestionariusz oceny stanu zdrowia (Health Assessment Questionnaire, HAQ),
- kwestionariusz SF-36,
- skalę VAS. (Tabela 5)

Kryteria wydolności czynnościowej wg Steinbrockera to 4 stopniowa klasyfikacja, gdzie stopień 1 oznacza pełną wydolność i samodzielność, a stopień 4 oznacza unieruchomienie i konieczność korzystania z pomocy drugiej osoby w wykonywaniu czynności życia codziennego.

Kolejna metoda, kwestionariusz oceny stanu zdrowia (Health Assessment Questionnaire, HAQ), uwzględnia samoocenę pacjenta w okresie ostatniego tygodnia. Kompletny kwestionariusz obejmuje szeroki zakres aspektów, które wiążą się ze stopniem aktywności choroby i obejmują:

- ocenę bólu (wg skali VAS),

- występowanie objawów pozastawowych,
- występowanie chorób współistniejących,
- dotychczasowe leczenie i jego efekty,
- koszty.

Z uwagi na to, iż pełny kwestionariusz jest bardzo obszerny, w praktyce stosuje się zazwyczaj tylko początkową jego część, którą stanowi tzw. wskaźnik upośledzenia (HAQ - Disability Index, HAQ-DI). Kwestionariusz HAQ-DI wykorzystuje 4 stopniową skalę (0-3) do oceny wydolności fizycznej i uwzględnia następujące problemy związane z wykonywaniem podstawowych czynności życia codziennego:

- ubieranie i mycie się,
- poranne wstawanie,
- jedzenie,
- chodzenie,
- higiena osobista,
- podnoszenie,
- chwytanie
- czynności ruchowe.

Jako wynik końcowy sumuje się wszystkie uzyskane punkty (maksymalnie 24), a następnie dzieli przez 8 zgodnie z liczbą sekcji i przedstawia się jako punkty od 0 do 3 (gdzie 0 oznacza stan najlepszy tj. wykonywanie wszystkich czynności bez problemu, a 3 stan najgorszy, gdy chory nie jest w stanie wykonać żadnych z czynności wymienionych w kwestionariuszu).

Trzecia metoda, czyli kwestionariusz SF-36 (Medical Outcome Study Short Form 36), ocenia ogólny stan zdrowia w 8 obszarach, które łącznie składają się na jakość życia:

- aktywność fizyczna,
- ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem somatycznym,
- ból cielesny,
- ogólna ocena zdrowia,
- żywotność,
- funkcjonowanie w rolach społecznych,
- ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem psychicznym i zdrowie psychiczne,
- stan zdrowia przed rokiem.

W praktyce, często przedstawia się oddzielnie aspekty zdrowia fizycznego i psychicznego jako PCS (*Physical Component Summary*) lub MCS (*Mental Component Summary*). Wyniki końcowe przedstawiane są punktowo w skali od 0 do 100 (gdzie 0 oznacza najgorszy, a 100 oznacza najlepszy stan zdrowia). [3]

Ostatnia metoda to skala VAS, która oprócz wcześniej wspomnianego zastosowania w ocenie aktywności choroby oraz odczuwanego bólu, służy również do oceny wydolności czynnościowej pacjenta. Za pomocą tej skali ocenia się stan zdrowia pacjenta, a poprzez to również jakość życia.

Wyniki przedstawiane są w skali 0-100 mm, na której pacjent zaznacza punkt zgodnie z własną oceną. [3]

Istnieją również dwie dodatkowe skale, które umożliwiają dokonanie oceny jakości życia, są to:

- kwestionariusz wydajności pracy i upośledzenia aktywności (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire) Work Productivity Score. Kwestionariusz ten wykorzystywany jest do oceny rzeczywistego i specyficznego dla schorzenia upośledzenia aktywności życiowej, która uwzględnia zarówno wydajność pracy, jak i wykonywanie czynności życia codziennego. Upośledzenie związane z wykonywaniem pracy ocenia się na 11 punktowej wizualnej skali analogowej (gdzie 0 oznacza brak wpływu choroby na zdolność wykonywania pracy, a 10 oznacza stan, w którym choroba całkowicie uniemożliwia wykonywanie pracy). Wyniki przedstawiane są w skali 0-100% jako procent czasu straconego przy pracy ze względu na chorobę w stosunku do zwykłych godzin pracy;
- Problem Elicitation Technique określana jako PET top-5 score. W metodzie tej pacjent określa, na które obszary aktywności życiowej, a także w jakim stopniu choroba ma wpływ.[22] (Tabela 5)

Tabela 5.
Skale oceny wydolności czynnościowej

Skala	Charakteryzowana wielkość	Oceniane parametry	Zakres i znaczenie wyników
Kryteria wydolności czynnościowej Steinbrockera	Ocena wydolności czynnościowej	Czynności codzienne, samoobsługa chorego	IV-stopniowa skala, gdzie: I oznacza pełną wydolność a IV stan, gdy chory wymaga pomocy osób drugih
HAQ	Całościowa ocena stanu zdrowia	Samooceń występujących objawów i odczuwalnych efektów leczenia	x
HAQ-DI	Wydolność fizyczna; stosowana indywidualnie pierwsza część HAQ	Samooceń – czynności codzienne	Skala ciągła 0-3, gdzie 0 oznacza wykonywanie wszystkich czynności a 3 żadnej z 8 określonych ^a
SF-36	Całościowa ocena stanu zdrowia	Samooceń – wydolność fizyczna, dolegliwości, stan psychiczny i role społeczne	Wyniki przedstawiane punktowo w skali 0-100, gdzie 0 oznacza najgorszy a 100 najlepszy stan zdrowia;
WPAI	Upośledzenie aktywności życiowej w wyniku choroby	Samooceń - wydajność pracy, czynności codzienne	Wyniki przedstawiane są w skali 0-100% jako procent czasu pracy straconego z powodu choroby w stosunku do zwykłych godzin pracy
PET top-5 score	Wpływ choroby na aktywność życiową	x	x

2.8.4. Ocena odpowiedzi na leczenie

Istnieją 4 metody wykorzystywane w ocenie odpowiedzi na leczenie (Tabela 7). Celem leczenia RZS jest uzyskanie pełnej remisji choroby, która zgodnie z definicją Amerykańskiego Towarzystwa

Reumatologicznego (*American Rheumatism Association*; obecnie *American College of Rheumatology*, ACR) polega na wystąpieniu i utrzymywaniu się przez okres co najmniej 2 kolejnych miesięcy przynajmniej 5 z następujących objawów:

- sztywność poranna trwająca < 15 minut,
- brak zmęczenia,
- brak bólu stawów w wywiadzie,
- brak tkliwości stawów lub bólu przy ruchu,
- brak obrzęku tkanek miękkich w stawach i pochewkach ścięgniastych,
- OB: dla mężczyzn <30 mm/godz., dla kobiet <20 mm/godz. [19]

Ze względu na brak dostępności swoistego leczenia RZS oraz ze względu na charakter tej choroby, pełna remisja jest niemal nieosiągalna i właściwie nie zdarza się. W związku z tym bardzo użyteczną metodą, umożliwiającą przeprowadzenie oceny skuteczności leczenia innej niż pełna remisja, która jednocześnie uwzględnia zmianę stanu pacjenta w odpowiedzi na terapię, są kryteria odpowiedzi EULAR (*EULAR Response Criteria*), których istotą jest różnica między wynikiem DAS lub DAS28 przed leczeniem i po wdrożonej terapii (Tabela 6). [19]

Tabela 6.
Ocena stopnia odpowiedzi na leczenie w oparciu o zmianę wartości DAS28 (EULAR Response Criteria) [19]

Wartość DAS28 przed leczeniem	Zmiana (spadek) wartość DAS28 po leczeniu		
	> 1,2	0,6-1,2	< 0,6
< 3,2	Odpowiedź dobra	Odpowiedź umiarkowana	Brak odpowiedzi
3,2-5,1	Odpowiedź umiarkowana	Odpowiedź umiarkowana	Brak odpowiedzi
> 5,1	Odpowiedź umiarkowana	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi

Istnieją również kryteria opracowane przez ACR uwzględniające ocenę następujących aspektów:

- liczba bolesnych stawów,
- liczba obrzękniętych stawów,
- co najmniej 3 spośród następujących wskaźników:
 - aktywność choroby oceniana przez lekarza (np. VAS),
 - aktywność choroby oceniana przez chorego (np. VAS),
 - dolegliwości bólowe oceniane przez chorego (np. VAS),
 - ocena upośledzenia fizycznego przez chorego (HAQ),
 - wartości wskaźników zapalenia (OB i stężenie CRP). [19]

Wynik oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiany jest w formie 20, 50 lub 70 procentowej poprawy i określany jest jako ACR20, ACR50 lub ACR70 (przykładowo, ACR20 oznacza, iż liczba bolesnych

stawów, liczba tkliwych stawów oraz \geq trzy z pięciu powyższych wskaźników uległy poprawie o 20%. [19]

Wskaźnik Paulusa to następna metoda wykorzystywana do oceny odpowiedzi na terapię lekami DMARD, uwzględniająca ocenę 6 objawów:

- liczba bolesnych/tkliwych stawów (tender joint count, TJC),
- liczba obrzękniętych stawów (swollen joint count, SJC),
- poranna sztywność stawów,
- ocena aktywności choroby dokonywana przez pacjenta,
- ocena aktywności choroby dokonywana przez lekarza,
- wartość OB.

Wynik przeprowadzonej oceny przedstawiany jest również jako poprawa procentowa (przykładowo, w przypadku stwierdzenia 20% odpowiedzi na leczenie określanej jako wskaźnik Paulusa 20, konieczne jest, aby co najmniej 4 z powyższych 6 elementów uległy poprawie o 20%). [23] Należy podkreślić, iż zastosowanie tej metody daje możliwość rozróżnienia efektu placebo (wskaźnik \sim 5%) i rzeczywistej odpowiedzi na leczenie.

Zarówno kryteria opisane powyżej jak i skala DAS dotyczą liczby tkliwych stawów oraz liczby obrzękniętych stawów. Liczba stawów, które podlegają ocenie w poszczególnych metodach wynosi od 28 (liczba ocenianych stawów zalecana w praktyce klinicznej) do 70 (68/70 - liczba stawów zalecana w badaniach klinicznych). Obecność obrzęku oceniana jest przy użyciu skali dwustopniowej, gdzie 0 oznacza brak obrzęku, a 1 oznacza obrzęk obecny, natomiast tkliwość stawów oceniana jest przy zastosowaniu skali czterostopniowej, gdzie 0 oznacza brak dolegliwości, 1 - bolesność uciskową, 2 - ból i grymas, a 3 - grymas bólu i cofnięcie kończyny. [24]

Tabela 7.
Skale oceny odpowiedzi na leczenie

Skala	Charakteryzowana wielkość	Oceniane parametry	Zakres i znaczenie wyników
ACR	Pełna remisja	<ul style="list-style-type: none"> • sztywność poranna trwająca <15 min, • zmęczenie, bólu stawów, tkliwość stawów lub też ból przy ruchach, obrzęk tkanek miękkich w stawach i pochewkach ścięgniętych, • OB: dla mężczyzn poniżej 30 mm/godz., dla kobiet poniżej 20 mm/godz. 	Wystąpienie i utrzymywanie się przez okres \geq 2 kolejnych mies. \geq 5 objawów
ACR	Odpowiedź na leczenie (% uzyskanej poprawy równy-20, 50 lub 70) ^a	Bolesne i obrzęknięte stawy, aktywność choroby, ból, upośledzenie fizyczne, CRP, OB	% uzyskanej poprawy; zmniejszenie dolegliwości stawowych i \geq 2 z 5 ujętych w skali wskaźników o dany %
EULAR	Odpowiedź na leczenie	Różnica DAS lub DAS-28 przed i po leczeniu	Zmiana > 1,2: dobra odpowiedź; zmiana < 0,6: brak odpowiedzi
Wskaźnik Paulusa	Odpowiedź na leczenie DMARD (% uzyskanej poprawy)	Bolesne i obrzęknięte stawy, aktywność choroby, poranna sztywność stawów, OB	Procent uzyskanej poprawy w zakresie \geq 4 z 6 analizowanych aspektów ^b

a) odpowiednio ACR20, ACR50 lub ACR70; b) wskaźnik $\leq 5\%$ jest traktowany jako efekt placebo

2.9. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów

Na obecnym etapie rozwoju medycyna nie zna skutecznej metody leczenia RZS. Celem stosowanej terapii jest remisja choroby, czyli eliminacja objawów takich jak:

- ból związany z czynnym procesem zapalnym,
- sztywność poranna,
- zmęczenie,
- przedmiotowe objawy związane z zapaleniem błony maziowej,
- postępująca destrukcja stawów uwidoczniiona na kolejnych zdjęciach RTG stawów,
- podwyższone OB oraz stężenie CRP. [9]

W związku z brakiem swoistego leczenia, działania podejmowane w zakresie leczenia RZS ukierunkowane są na:

- zmniejszenie dolegliwości,
- spowolnienie postępu zmian destrukcyjnych w stawach,
- utrzymanie jak najlepszej sprawności i zdolności do pracy. [9]

Postępowanie w zakresie leczenia RZS obejmuje działania chirurgiczne, rehabilitację i edukację pacjenta oraz leczenie farmakologiczne.

2.9.1. Edukacja pacjenta

Edukacja odnośnie choroby, metod jej leczenia oraz dalszego rokowania, powinna obejmować pacjentów oraz ich rodziny. Odpowiednia informacja umożliwi pacjentowi walkę z chorobą, gdyż pacjent poprzez zrozumienie jej mechanizmu, uczy się radzić sobie z bólem i potrafi lepiej współpracować w zakresie przyjmowanej terapii. [9]

2.9.2. Rehabilitacja

Rehabilitacja to bardzo istotny element leczenia RZS, powinna być ona wdrażana na każdym etapie choroby, niezależnie od jej stopnia zaawansowania ani destrukcji stawów. Jej dodatkową funkcją oprócz zmniejszania bólu, usprawniania i podtrzymywania zdolności funkcyjnych stawu, jest element psychoterapii. Rehabilitacja ułatwia przełamywanie barier psychologicznych, zmusza do kontaktów międzyludzkich, zapobiega depresji i ułatwia naukę radzenia sobie z chorobą. Rehabilitacja stosowana w leczeniu RZS obejmuje kinezyterapię, fizykoterapię oraz wsparcie psychologiczne. [9]

2.9.3. Leczenie ortopedyczne i chirurgiczne

Leczenie ortopedyczne stosowane w leczeniu RZS to obarczenie kanału nadgarstka, synowektomia, wycięcie głów kości śródstopia oraz całkowita plastyka lub usztywnienie stawu. Decyzja o leczeniu

operacyjnym może zostać podjęta, jeżeli leczenie farmakologiczne nie przynosi wystarczających efektów lub jeżeli zmiany chorobowe ograniczają w dużym stopniu funkcjonalność stawu. [9]

2.9.4. Leczenie farmakologiczne

Obecnie w leczeniu RZS stosuje się leki z następujących grup: tradycyjne DMARD, leki biologiczne, NSAID oraz glikokortykosteroidy.

NSAID: leki z grupy NSAID stosowane są pomocniczo, często przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem DMARD. Poprzez swoją aktywność przeciwbólową i przeciwzapalną łagodzą objawy choroby, jednak nie wpływają na rozwój zmian destrukcyjnych stawów, w związku z czym nie powinny być stosowane jako jedyna metoda leczenia. [9]

Glikokortykosteroidy: zmniejszają objawy czynnego procesu zapalnego w RZS. Zaleca się je stosować w leczeniu zaostrzeń choroby w celu szybkiego zmniejszenia stanu zapalnego, jednak ich działanie bez wdrożenia NSAID wywołuje tylko przejściową poprawę dolegliwości. [9]

Tradycyjne DMARD: to podstawowe leki stosowane w leczeniu RZS, które swoim działaniem hamują dalszą destrukcję stawu lub opóźniają jej wystąpienie. Tradycyjne DMARD stosuje się jako terapię pierwszego rzutu lub jako terapię kombinowaną z lekami biologicznymi. Leki te powinny być stosowane nie później niż w okresie 3 miesięcy od rozpoznania choroby. Do leków DMARD należą:

- metotreksat,
- leflunomid,
- sulfasalazyna,
- hydroksychlorochina,
- minocyklina,
- D-penicylamina,
- sole złota,
- cyklosporyna,
- azatiopryna. [9, 25, 26]

Leki biologiczne: stosowane są zazwyczaj w kombinacji z DMARD w celu zwiększenia skuteczności ich działania i wdrażane są w razie braku odpowiedzi na leczenie tradycyjnymi DMARD, występowania działań niepożądanych bądź szybkiej progresji choroby, pomimo stosowanej terapii.

Do grupy leków biologicznych, których działanie polega na blokowaniu głównych cytokin pozapalnych (TNF- α i IL-1 β) biorących udział w rozwoju RZS zalicza się antagonistów TNF- α i leki anty-IL-1 β :

- certolizumab,
- infliksimab,
- golimumab
- etanercept,
- adalimumab,
- anakinrę,

- rytuksymab,
- tocilizumab,
- abatacept. [9, 25, 27]

3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

3.1. Certolizumab

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (kod ATC: L04AB05)

Mechanizm działania: certolizumab pegol (CDP 870) jest pierwszym przeciwciałem przeciwko TNF- α połączonym z polietylenoglikolem, bez fragmentu Fc immunoglobuliny G. Wytwarzany jest na drodze fermentacji mikrobiologicznej. Połączenie z glikolem polietylenowym (na drodze pegylacji) wydłuża okres półtrwania leku i umożliwia jego rzadsze podawanie. Certolizumab pegol wiąże się z receptorami TNF- α , poprzez co hamuje jego aktywność. [28, 29]

Wskazania do stosowania: leczenie czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu u dorosłych, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym na metotreksat, jest niewystarczająca. Certolizumab (produkt leczniczy Cimzia) może być stosowany w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. [30]

Dawkowanie i sposób podawania: w terapii RZS zalecana dawka początkowa certolizumabu pegol u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podane w 2 zastrzykach po 200 mg) podskórnie w okolicę brzucha lub uda w 0., 2. i 4. tygodniu. Następnie stosuje się dawkę podtrzymującą 200 mg co drugi tydzień. [30]

Działania niepożądane: do najczęściej występujących działań niepożądanych (obserwowanych u 1 do 10 pacjentów na 100) należą:

- zakażenia bakteryjne, w tym ropnie przewodu pokarmowego, zakażenia wirusowe (w tym: opryszczka, zakażenie wirusem brodawczaka i grypa), zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia), bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia, nadciśnienie tętnicze, zapalenie wątroby, w tym zwiększone stężenie enzymów wątrobowych, wysypka, gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia. [30]

Rejestracja: w dniu 1 października 2009 r. Komisja Europejska przyznała firmie UCB Pharma SA pozwolenie na dopuszczenie preparatu Cimzia® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej [31] natomiast 22 kwietnia 2008 r. FDA po raz pierwszy dopuściła certolizumab pegol (preparat Cimzia) do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych. [32]

Sposób finansowania: lek aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

3.2. Adalimumab

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne środki immunosupresyjne (kod ATC: L04AB04)

Mechanizm działania: adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, pozyskiwanym poprzez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje jego biologiczną czynność, blokując interakcję z receptorami p55 i p75, obecnymi na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów. [33]

Wskazania do stosowania: adalimumab (produkt leczniczy Humira) w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki przeciwrheumatyczne zmniejszające nasilenie choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca,
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem. [33]

Adalimumab może być stosowany w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. [33]

Ponadto adalimumab wskazany jest w leczeniu: wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz łuszczycy. [33]

Dawkowanie i sposób podawania: zalecana dawka preparatu Humira dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia adalimumabem należy kontynuować podawanie metotreksatu. Można kontynuować terapię glikokortykosteroidami, salicylanami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub lekami przeciwbólowymi. W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu. [33]

Działania niepożądane: do działań niepożądanych raportowanych w trakcie terapii adalimumabem należą:

- **bardzo często** ($\geq 1/10$): zakażenia dróg oddechowych (w tym dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zatok, gardła, części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności, wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka (w tym złuszczająca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień) [33]
- **często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycy i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenie skóry i tkanek miękkich

(w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i pólpaśiec), zakażenia ucha, w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenie zębów, zakażenie dróg rodnych 9w tym grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, nowotwory łagodne, rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawno komórkowy i rak płasko komórkowy), zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytoza, nadwrażliwość, alergię (w tym alergię sezonową), hipokalemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność, parestezje (w tym niedoczulica), migrena, rwa kulszowa, pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak, kaszel, astma, duszność, krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba reflowowa przełyku, zespół suchości (w tym oczu i jamy ustnej), świąd, pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy keratynowej we krwi), krwimocz, zaburzenia czynności nerek, ból w klatce piersiowej, obrzęki, zaburzenia gojenia, w badaniach diagnostycznych: zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi). [33]

Rejestracja: w dniu 8 września 2003 r. firma Abbott Laboratories Ltd. uzyskała pozwolenie na dopuszczenie preparatu Humira do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [33]. FDA po raz pierwszy dopuściła do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych adalimumab (preparat Humira) w dniu 31 grudnia 2002 roku [34]

Sposób finansowani: lek jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach trzech terapeutycznych programów zdrowotnych: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna” oraz „Leczenie inhibitorami TNF- α chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. [35]

3.3. Etanercept

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne środki immunosupresyjne (kod ATC: L04AB01)

Mechanizm działania: etanercept jest białkiem receptorowym, które się wiąże z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF). Wytwarzany jest przy zastosowaniu metody rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób odpowiedzi komórkowej zależnej od TNF, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF. [36]

Wskazania do stosowania: etanercept (produkt leczniczy Enbrel) w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:

- leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksat (o ile nie jest przeciwwskazany) jest niewystarczające,
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych uprzednio metotreksatem. [36]

Etanercept może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie. [36]

Ponadto etanercept jest wskazany w leczeniu: wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia kręgosłupa oraz łuszczyki zwykłej (plackowatej) u dorosłych i dzieci. [36]

Dawkowanie i sposób podawania: W leczeniu RZS zaleca się podawanie podskórnie 25 mg preparatu Enbrel dwa razy w tygodniu lub alternatywnie dawkę 50 mg raz w tygodniu. [36]

Działania niepożądane: do działań niepożądanych towarzyszących terapii etanerceptem należą:

- **bardzo często** (> 1/10 pacjentów): reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk), infekcje (w tym zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne);
- **często** ($\geq 1/100$ do $1 < 1/10$): reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd, gorączka. [36]

Rejestracja: dnia 3 lutego 2000 r. firma Wyeth Europa Ltd uzyskała pozwolenie na dopuszczenie preparatu Enbrel do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej (pozwolenie przedłużono 3 lutego 2005 roku) [36]. FDA po raz pierwszy dopuściła etanercept (preparat Enbrel) do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych dnia 2 listopada 1998 roku [36].

Sposób finansowania: lek jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach dwóch terapeutycznych programów zdrowotnych: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” oraz „Leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. [35]

3.4. Infliksimab

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne środki immunosupresyjne (kod ATC: L04AB02)

Mechanizm działania: infliksimab to chimerowe, ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, wytworzone z rekombinowanej linii komórkowej, posiadające powinowactwo do rozpuszczalnej i transbłonowej postaci ludzkiego TNF- α , ale niewiążące się z limfotoksyną β (TNF- β). Infliksimab wiąże

się z cząsteczkami TNF- α w osoczu i chorych tkankach, co skutkuje utratą aktywności biologicznej TNF- α . [37]

Wskazania do stosowania: infliksimab (produkt leczniczy Remicade) w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u pacjentów:

- z aktywną postacią RZS, niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwrheumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem,
- z ciężkim, aktywnym i postępującym RZS, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. [37]

Ponadto infliksimab jest wskazany w leczeniu choroby Crohna u dzieci i dorosłych, w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów oraz łuszczycy. [37]

Dawkowanie i sposób podawania: u pacjentów nieleczonych wcześniej preparatem Remicade zaleca się 3 mg/kg mc podawane w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni. U starannie wybranych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy dobrze znosili 3 początkowe, dwugodzinne infuzje preparatu Remicade można rozważyć kolejne dawki w infuzji trwającej nie krócej niż 1 godzinę. [37]

Leczenie infliksimabem wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. [37] Odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Jeśli odpowiedź pacjenta nie jest odpowiednia lub po tym okresie odpowiedź zaniknie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki o około 1,5 mg/kg mc, do maksymalnej dawki 7,5 mg/kg mc, co 8 tygodni. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg mc, w odstępie co 4 tygodnie. Jeśli uzyskano odpowiednią odpowiedź u pacjentów należy kontynuować leczenie wybraną dawką lub z wybraną częstością podawania. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści terapeutycznej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia lub po dostosowaniu dawki. [37]

Do działań niepożądanych raportowanych w badaniach klinicznych oraz zgłoszonych po wprowadzeniu leku na rynek należą występujące:

- **bardzo często** ($\geq 1/10$): zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes), bóle głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją, ból
- **często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień), neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, oddechowe reakcje alergiczne, depresja, bezsenność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja, zapalenie spojówek, tachykardia, kołatanie serca, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca zaczerwienienia twarzy, zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa, krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-jelitowo-przelykowy,

zaparcie, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, bóle stawów, mięśni, pleców, zakażenie układu moczowego, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu, podania, dreszcze, obrzęk, nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy kropkowanej (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie. [37]

Rejestracja: dnia 13 sierpnia 1999 r. firma Centocor B.V. uzyskała pozwolenie na dopuszczenie preparatu Remicade do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej (pozwolenie przedłużono kolejny raz w dniu 13 sierpnia 2004 roku) [37]. FDA po raz pierwszy dopuściła infliksimab (preparat Remicade) do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych w dniu 24 sierpnia 1998 roku [38].

Sposób finansowania: lek jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach trzech terapeutycznych programów zdrowotnych: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna” oraz „Leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. [35]

4. METODYKA

4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego według poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych (jeżeli będzie to możliwe i uzasadnione),
- w przypadku braku badań porównujących bezpośrednio badane interwencje przeprowadzenie porównania pośredniego,
- ocena istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

4.1.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych.

Populacja docelowa

- dorośli (≥ 18 r.ż.) pacjenci z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym MTX.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do Programu Lekowego stopień aktywności schorzenia określony jako DAS28 $> 5,1$. Szczegółowe kryteria niepowodzenia terapii wcześniejszymi tradycyjnymi DMARD przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego.[39]

Z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych, które pozwolą na przeprowadzenie wnioskowania o względnej efektywności klinicznej certolizumabu pegol i pozostałych biologicznych DMARD w populacji docelowej zgodnej z zapisem Programu Lekowego, do analizy klinicznej zakwalifikowano również badania, które uwzględniały dorosłych pacjentów z RZS po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym tradycyjnym DMARD, bez względu na rodzaj otrzymywanego wcześniej preparatu.

Interwencja

- certolizumab pegol podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (Rozdz. 3.1)

Komparator

- adalimumab (w schemacie zalecanym w leczeniu RZS – Rozdz. 3.2)
- etanercept (w schemacie zalecanym w leczeniu RZS – Rozdz. 3.3)
- infliksimab (w schemacie zalecanym w leczeniu RZS – Rozdz. 3.4)

Punkty końcowe

- zgon
- odpowiedź na leczenie (ACR20, ACR50 i ACR70)
- remisja choroby (wg DAS lub DAS28)
- stopień niepełnosprawności (HAQ / HAQ-DI)
- nasilenie zmian radiologicznych (wg skali Sharpa lub zmodyfikowanej skali Sharpa)
- zmiana jakości życia (SF-36 PCS i SF-36 MCS)
- liczba tkliwych stawów (TJC)
- liczba obrzękniętych stawów (SJC)
- ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta (za pomocą dowolnej skali, w tym VAS)
- wycofanie z badania ogółem
- wycofanie z badania z powodu braku skuteczności
- wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych
- działania niepożądane ogółem
- ciężkie działania niepożądane ogółem
- infekcje
- ciężkie infekcje
- nowotwory

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane z zaślepieniem lub bez zaślepienia
- opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim i niemieckim (oraz w innych językach, pod warunkiem, że wyniki tych badań opublikowano w wiarygodnych anglojęzycznych opracowaniach wtórnych)
- opublikowane w postaci pełnych tekstów (wykluczono badania dostępne wyłącznie w postaci abstraktów)
- porównujące bezpośrednio certolizumab pegol z adalimumabem, etanerceptem lub infliksimabem albo umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego certolizumabu pegol z aktywnymi komparatorami (adalimumab, etanercept, infliksimab)
- z okresem obserwacji co najmniej 12-tygodniowym (dla fazy badania, w której porównywano aktywne leczenie z placebo)

Analiza została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTM (Agencji Oceny Technologii Medycznych). [2] Przedstawiono ponadto wyniki z dostępnych publikacji wtórnych.

4.1.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Z analizy wykluczone zostały badania dotyczące stosowania analizowanych leków w leczeniu innych jednostek chorobowych takich jak młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna, łuszczyca stawowa oraz inne formy spondyloartropatii.

4.2. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych zostało przeprowadzone w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim m.in. kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, słowa kluczowe używane w strategii wyszukiwania oraz metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

4.2.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji oraz metodyki (Tabela 8). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę publikacji (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w tym również ewentualnego występowania rzadkich działań niepożądanych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W jej projektowaniu uczestniczyło dwóch analityków (KKi, AL). W przypadku niezgodności opinii w trakcie tworzenia strategii wyszukiwania, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta (MM). Przebieg wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w aneksie. Wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię wyszukiwania przeprowadziła jedna osoba (KKi). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (MM). W ramach aktualizacji analizy wyszukiwanie przeprowadzone zostało przez jedną osobę (AL), poprawność wyszukiwania potwierdzona została przez drugiego analityka (JSD).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Rozdz. 18.1

Tabela 8.
Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	RA, reumatoid, arthritis
Interwencje	cimzia, CDP 870, CDP870, certolizumab, adalimumab, humira, D2E7 antibody, enbrel, TNR 001, TNR-001, etanercept, TNFR-Fc fusion protein, remicade, MAb cA2, infliximab
Punkty końcowe	<i>Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o <u>możliwie wszystkich działaniach niepożądanych</u>, również tych ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy.</i>
Metodyka	manual*search, relevant journals, hand-search*, bibliograph*, reference list, science citation index, Embase, cochrane, systematic review, systematic* search*, systematic search, systematic* search*, systematic literature overview, systematic literature review, systematic overview, systematic* review*, review* systematic*, systematic*review*, metaanaly*, meta analysis, meta*analysis, meta-analysis, singl*, doubl*, trebl*, tripl*, mask*, blind*, experiment*, study, trial, random, random*, randomized, randomized, randomized-controlled-trial, randomized controlled trial, randomised-controlled-trial, randomised controlled trial, controlled study, controlled trial, RCT, placebo, single-blind, single blind, double-blind, double blind, blind*, blind, random allocation, randomly

1.1.1. Przeszukane bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi decyzyjnemu czy certolizumab pegol jest skuteczniejszy od innych leków, przeszukano źródła informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej (w których zastosowano strategię wyszukiwania),
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

W celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA i wytyczne) przeszukano następujące elektroniczne bazy informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Elsevier),
- Biomed Central (przez Pubmed),
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
 - DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Trip Database,

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
- National Guidelines Clearinghouse (NGC),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- Australian National Health and Medical Research Council,
- Canadian Medical Association (CMA),
- National Library of Guidelines Specialist Library (NLH),
- New Zealand Guidelines Group,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- INAHTA oraz strony internetowe instytucji zrzeszonych w INAHTA,
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov),
- raporty z badań klinicznych (ClinicalStudyResults.org)
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMEA, MHRA, TGA),
- strony internetowe najważniejszych organizacji zajmujących się problematyką leczenia chorób reumatologicznych oraz doniesienia z konferencji naukowych:
 - EULAR - The European League Against Rheumatism,
 - NIAMS - National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases,
 - Australian Rheumatology Association,
 - Syrian Association for Rheumatology (S.A.R),
 - Indian Rheumatology Association,
 - Hong Kong Society of Rheumatology,
 - American College of Rheumatology.

4.2.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez co najmniej dwóch analityków będących współautorami analizy (MM, KKi, AL, MMi). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączone zostały wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. W procesie selekcji badań w oparciu o pełne teksty uczestniczyło trzech analityków (MM, KKi, AL). Oceniano poziom zgodności pomiędzy nimi. W niniejszej analizie wykorzystane zostały publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych w odniesieniu do skuteczności (przeglądy systematyczne, randomizowane badania kliniczne). Do analizy bezpieczeństwa włączono dodatkowo opisy i serie przypadków, badania obserwacyjne i przeglądy niesystematyczne oceniające profil bezpieczeństwa antagonistów TNF.

W ramach aktualizacji niniejszej analizy, selekcja nowo zidentyfikowanych badań została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie (JSD, AL, JM, AG).

4.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych badań

W ramach oceny wiarygodności badaniom klinicznym przypisane zostały odpowiednie współczynniki wiarygodności, zgodnie z zasadami „Medycyny Opartej na Dowodach” (Evidence Based Medicine).

Ocena wiarygodności badań eksperymentalnych przeprowadzona została przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna, zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (intention-to-treat). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

W celu ujednolicenia i standaryzacji postępowania przy ocenie badań przygotowany został formularz, który wykorzystano przy weryfikacji wszystkich publikacji włączonych do analizy. Każde badanie zostało niezależnie ocenione przez dwie osoby (KKi, AL), a w razie niezgodności ostateczna ocena ustalana była w drodze konsensusu przy udziale trzeciego eksperta (MM).

Odnalezione podczas aktualizacji nowe publikacje zostały również ocenione przez dwóch analityków (AK, JS).

Każde badanie włączone do analizy klinicznej scharakteryzowano pod względem następujących czynników:

- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, czas od rozpoznania RZS, obecność czynnika reumatoidalnego, stosowanie DMARD, NSAID lub sterydów),
- opisu interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, droga podania, kointerwencje),
- okresu interwencji i obserwacji,
- kryteriów włączenia i wykluczenia,
- metodyki badania:
 - rodzaju badania (równoległe/skrzyżowane, superiority / non-inferiority, zaślepienie, randomizacja, ukrycie kodu randomizacji),
 - analizy wyników (ITT, PP),
 - analizowanych w badaniu parametrów,
 - miejsca badania (wieloośrodkowe / jednoośrodkowe),

- o utraty pacjentów z badania,
- o typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM)
- o sponsora badania.

Do analizy zakwalifikowane zostały badania bez względu na wynik uzyskany w skali Jadad.

Wyniki zostały dodatkowo ocenione za pomocą skali GRADE służącej do oceny siły dowodów naukowych.

4.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków [REDACTED] według opracowanego wcześniej, ustrukturalizowanego formularza. Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez innego analityka, niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą [REDACTED]

W procesie aktualizacji niniejszej analizy ekstrakcja została wykonana przez dwóch analityków [REDACTED], a następnie jej poprawność została zweryfikowana przez innego analityka, niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą [REDACTED]

Wzór formularzy (wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z publikacji) zamieszczono w aneksie. W pierwszej kolejności ekstrahowano dane dostępne w pełnych tekstach publikacji włączonych do analizy. W przypadku braku takich danych do analizy kwalifikowano dane raportowane w materiałach dodatkowych do głównych publikacji tj. z: raportów, abstraktów konferencyjnych itp.

4.5. Analiza statystyczna wyników

Nie odnaleziono prac bezpośrednio porównujących certolizumab pegol z adalimumabem, etanerceptem ani infliksimabem, natomiast zidentyfikowano badania RCT, w których te leki oceniano względem placebo. W związku z tym w ramach niniejszej analizy najpierw przeprowadzono porównanie certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu z placebo w sposób bezpośredni (w oparciu o badania *head-to-head*), a następnie w sposób pośredni porównano certolizumab pegol z pozostałymi lekami.

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RB – korzyść względna, RR – ryzyko względne) oraz wartości bezwzględnych RD i NNT (NNH) w celu zobrazowania różnic w sile interwencji. Wyniki dla punktów końcowych ciągłych przedstawiono w postaci średniej ważonej różnicy (WMD) lub średniej różnicy (MD), gdy wyniki dostępne były tylko w jednym badaniu. W przypadku parametrów ciągłych uwzględniano jedynie te punkty końcowe, dla których raportowano zmiany względem wartości wyjściowych.

Wartość NNT oznacza liczbę osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. Jest obliczana jako odwrotność bezwzględnego zmniejszenia ryzyka ($1/ARR$).

Wartość NNH oznacza liczbę pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. Jest obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI ($1/ARI$).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawione zostały z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Raportowano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania (wartość p).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- programu MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

4.6. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed próbą dokonania kumulacji wyników w metaanalizach przeprowadzono ocenę heterogeniczności pomiędzy poszczególnymi badaniami, spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszym etapie badania zostały ocenione pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych, długości obserwacji i metodyki.

Oceniono, iż pomimo pewnej różnorodności w zakresie interwencji i długości okresu obserwacji, uprawnione jest przeprowadzenie metaanalizy uwzględniającej wyniki wszystkich włączonych do analizy badań dotyczących poszczególnych antagonistów TNF. Mając jednak na uwadze heterogeniczność pomiędzy badaniami w zakresie różnych czynników przeprowadzono metaanalizę w podgrupach oraz przedstawiono wyniki dla każdego badania osobno celem oceny, jaki wpływ na ostateczne wyniki mają zaobserwowane różnice między poszczególnymi badaniami.

Analizę w podgrupach przeprowadzono w przypadku, gdy badania różniły się pod względem:

- interwencji (z MTX / z innym DMARD / bez DMARD),
- okresu obserwacji.

W dalszej kolejności przeprowadzono analizę homogeniczności na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu losowego (*random effect model*). W innych przypadkach ($p \geq 0,1$) przeprowadzono kumulację z zastosowaniem modelu stałego (*fixed effect model*).

4.7. Porównanie pośrednie

Tam gdzie było to możliwe (badania dla porównywanych opcji stosunkowo jednorodne) przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem wg Bù chera, w ramach którego każdy lek porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (placebo), wyznaczając parametr OR wraz z przedziałem ufności. Następnie obliczono wartość tego parametru dla porównania między certolizumabem pegol a adalimumabem, etanerceptem i infliksimabem. Wartości parametrów porównujących certolizumab pegol (A) z każdym kolejnym lekiem (B) obliczono według następującego wzoru:

$$W_{AB} \quad W_{AK} \quad W_{BK},$$

gdzie:

W_{AK} - łączny efekt dla A vs K,

W_{BK} - łączny efekt dla B vs K,

W_{AB} - łączny efekt dla A vs B,

\overline{W}_p (\underline{W}_p) - górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla W_p , $p = AK, BK, AB$.

Uwaga: w przypadku ryzyka względnego, W oznacza lnRR.

A – certolizumab pegol, B – porównywany lek, K – wspólna referencja

Przy założeniu, że badania porównujące lek A ze wspólną referencją oraz porównujące lek B ze wspólną referencją były niezależne, błąd standardowy nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$$SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}.$$

$SE(W_{AK})$ oraz $SE(W_{BK})$ otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W}_p - \underline{W}_p}{2 \cdot u(1 - \frac{\alpha}{2})},$$

gdzie:

$$p = AK, BK$$

$u(1 - \frac{\alpha}{2})$ - kwantyl rozkładu $N(0, 1)$ rzędu $1 - \frac{\alpha}{2}$, α - poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95% przedziału ufności dla parametru WAB obliczono z poniższych wzorów:

$$\underline{W}_{AB} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB}), \quad \overline{W}_{AB} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB}).$$

Jako wynik porównania pośredniego podano względne iloraz szans (OR) dla porównania leku A z lekiem B wraz z 95% przedziałami ufności.

Porównanie pośrednie w sposób ilościowy z wykorzystaniem metody Buchera przeprowadzono wyłącznie dla tych opcji, w przypadku których badania były homogenne pod względem:

- interwencji (z MTX / DMARD lub bez MTX),
- okresu obserwacji,
- definicji punktu końcowego.

4.8. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych zgodnie z systemem GRADE oceniono dla każdego analizowanego punktu końcowego, zarówno w porównaniach bezpośrednich, jak i w porównaniach pośrednich.

5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

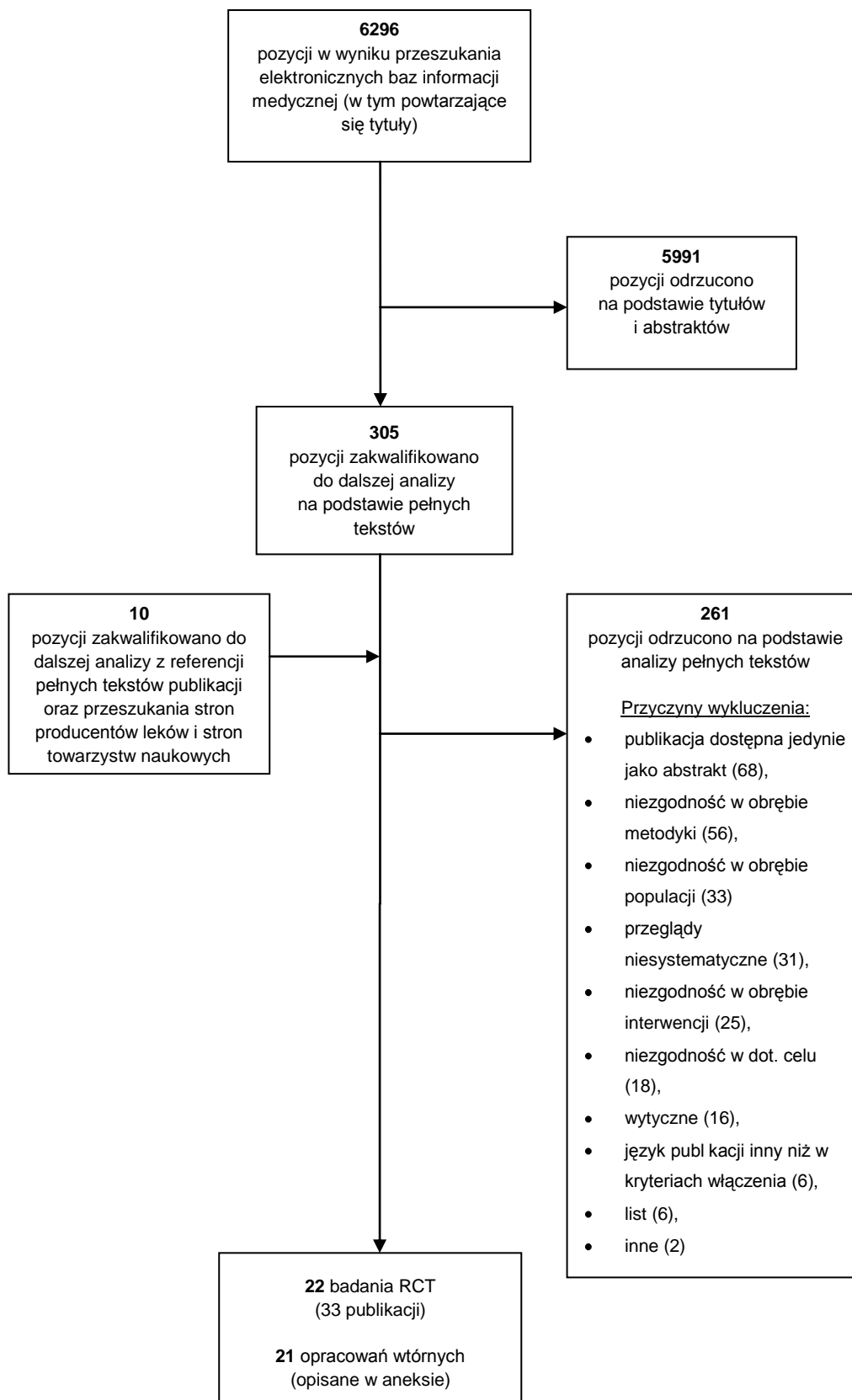
5.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej oraz przeglądu doniesień umieszczonych na stronach internetowych agencji i instytucji zajmujących się problematyką leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów odnaleziono łącznie 6 296 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 305 pozycji (oraz dodatkowo 10 pozycji z referencji oraz przeszukania stron producentów leków i towarzystw naukowych). Spośród nich 22 randomizowane badania kliniczne (opisane w 33 doniesieniach naukowych) spełniały kryteria włączenia do analizy (rozdział 5.2). Odnaleziono również 21 opracowań wtórnych (18.4).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących certolizumab pegol z adalimumabem, etanerceptem lub infliksimabem. Spośród 22 badań włączonych do analizy, 2 prace dotyczyły porównania certolizumabu pegol z placebo, 7 prac porównywało adalimumab z placebo, 7 kolejnych etanercept z placebo, natomiast w pozostałych 6 badaniach oceniano infliksimab w porównaniu z placebo.

Zidentyfikowane publikacje zostały poddane dalszej pełnej ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w rozdziale 4.3.

Rysunek 1.
Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego



5.2. Charakterystyka badań klinicznych

5.2.1. Porównanie CZP vs PLC

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria kwalifikacji do analizy:

- RAPID1 2008 [40–42],
- RAPID2 2009 [43–45].

Badania RAPID1 2008 oraz RAPID2 2009 charakteryzują się umiarkowaną wiarygodnością metodologiczną (3/5 możliwych w skali Jadad). Obie prace zostały opisane jako randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem, natomiast w żadnej nie podano szczegółowego opisu metody randomizacji ani sposobu podwójnego zaślepienia. Analiza wyników dla skuteczności przeprowadzona została w obu pracach w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT), natomiast bezpieczeństwo analizowano w populacji wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania (ITT). W obydwu badaniach podano informację o liczbie pacjentów utraconych z okresu obserwacji wraz z przyczynami.

Łącznie w obu badaniach udział wzięło 1601 pacjentów z aktywną postacią RZS, u których wcześniejsza terapia tradycyjnymi DMARD, w tym MTX, nie przyniosła oczekiwanych efektów zdrowotnych. Nie odnaleziono badań dla CZP, spełniających kryteriów włączenia, w których uczestniczyliby pacjenci po nieskuteczności leków biologicznych.

Badania RAPID1 2008 i RAPID2 2009 są badaniami trójramiennymi. W obu pracach oceniano certolizumab pegol w dwóch różnych schematach w porównaniu z placebo. W obydwu pracach u wszystkich pacjentów otrzymujących aktywne leczenie zastosowano dawkę początkową 400 mg s.c. CZP w 0., 2. i 4. tygodniu badania, a następnie w jednej grupie dawka podtrzymująca wynosiła 200 mg CZP co 2 tygodnie, a w drugiej 400 mg CZP co 2 tygodnie. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla grupy pacjentów przyjmujących CZP w schemacie 400 mg s.c. w 0., 2, 4 tyg., a następnie 200 mg co 2 tygodnie (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi). W obydwu badaniach wszyscy pacjenci, niezależnie od przydziału do grupy, otrzymywali MTX.

Okres obserwacji w badaniu RAPID1 2008 i RAPID2 2009 wynosił 52 tygodnie i 24 tygodnie, odpowiednio. W zamieszczonej poniżej tabeli (Tabela 9) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące populacji, interwencji oraz metodyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dla porównania certolizumab pegol z placebo. Charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w aneksie (Rozdz. 18.2)

Tabela 9.
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania CZP vs PLC^a

Badanie	Populacja	N	Interwencje	Okres obserwacji	Podtyp badania	Jadad
RAPID1 2008	RZS po niepowodzeniu tradycyjnych DMARD, w tym MTX	393	CZP 400 mg s.c. w 0, 2 i 4 tyg., następnie 200 mg EOW + MTX	52 tygodnie	II A	3/5
		390	CZP 400 mg s.c. w 0, 2 i 4 tyg., następnie 400 mg EOW + MTX			
		199	PLC + MTX			
RAPID2 2009		246	CZP 400 mg s.c. w 0, 2 i 4 tyg., następnie 200 mg EOW + MTX	24 tygodnie	II A	3/5
		246	CZP 400 mg s.c. w 0, 2 i 4 tyg., następnie 400 mg EOW + MTX			
		127	PLC + MTX			

a) w niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla dawek dopuszczonych do stosowania w terapii RZS

5.2.2. Porównanie ADA vs PLC

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 7 randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria kwalifikacji do analizy (opisanych w 7 publikacjach):

- ARMADA 2003 [46],
- Keystone 2004 [47],
- van de Putte 2004 [48],
- Kim 2007 [49],
- CHANGE 2008 [50],
- Chen 2009 [51],
- AUGUST II 2011 [52].

Większość z włączonych do analizy prac charakteryzuje się umiarkowaną wiarygodnością metodologiczną (3/5 możliwych w skali Jadad). Tylko w jednym badaniu (van de Putte 2004,) wiarygodność oceniono na wysoką w skali Jadad (5/5). Za najniższą uznano wiarygodność badania Chen 2009 (2/5 pkt. w skali Jadad). Wszystkie prace zostały opisane jako randomizowane próby w schemacie grup równoległych. We wszystkich pracach, za wyjątkiem jednej otwartej próby klinicznej (AUGUST II 2011), zastosowano podwójne zaślepienie otrzymywanej interwencji. Prawidłowy opis randomizacji podano w dwóch badaniach (van de Putte 2004; ARMADA 2003). Metodę zaślepienia opisano prawidłowo w jednym badaniu (van de Putte 2004). Pełną analizę ITT deklarowano w jednej pracy (AUGUST II 2011). W pozostałych badaniach wyniki analizowano w odniesieniu do populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT), przy czym w części badań modyfikacja analizy ITT polegała dodatkowo na kwalifikowaniu pacjentów, dla których dostępny był co najmniej jeden wynik pomiaru wykonywanego w trakcie leczenia. We wszystkich pracach, z wyjątkiem ARMADA 2003 i Chen 2009, podano informację o liczbie pacjentów utraconych z obserwacji wraz z przyczynami.

Łącznie we wszystkich badaniach udział wzięło 1267 pacjentów z aktywną postacią RZS, po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym tradycyjnym DMARD. W czterech pracach (ARMADA 2003, Keystone 2004, Chen 2009, Kim 2007) porównywane interwencje (ADA i PLC) stosowano w skojarzeniu z MTX, w trzech (van de Putte 2004, CHANGE 2008 oraz AUGUST 2011) w monoterapii. Okres obserwacji we włączonych do analizy badaniach wynosił od 12 do 104 tygodni.

W zamieszczonej poniżej tabeli (Tabela 10) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące populacji, interwencji oraz metodyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dla porównania adalimumabu z placebo. Charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w aneksie (Rozdz. 18.2).

Tabela 10.
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania ADA vs PLC^a

Badanie	Populacja	N	Interwencje	Okres interwencji	Podtyp badania	Jadad	
ADA + MTX vs PLC + MTX							
ARMADA 2003 ^a	Aktywna postać RZS po niepowodzeniu MTX i/lub innym DMARD	67	ADA 40 mg s.c. EOW + MTX	24 tygodnie	II A	3/5	
		62	PLC + MTX				
Keystone 2004 ^a		207	ADA 40 mg s.c. EOW + MTX	52 tygodnie	II A	3/5	
		200	PLC + MTX				
Chen 2009		35	ADA 40 mg s.c. EOW + MTX	12 tygodni	II A	2/5	
		12	PLC + MTX				
Kim 2007		65	ADA 40 mg s.c. EOW + MTX	24 tygodnie	II A	3/5	
		63	PLC + MTX				
ADA vs PLC							
van de Putte 2004 ^a		Aktywna postać RZS po niepowodzeniu ≥ 1 DMARD	113	ADA 40 mg s.c. EOW	26 tygodni	II A	5/5
	110		PLC				
CHANGE 2008 ^a	91		ADA 40 mg s.c. EOW	24 tygodnie	II A	3/5	
	87		PLC				
AUGUST II 2011	79		ADA 40 mg s.c. EOW	25 tygodni	II A	3/5	
	76		PLC				

a) w niniejszej analizie uwzględniono pacjentów randomizowanych do grup ADA 40 mg EOW oraz PLC (ADA + MTX i PLC + MTX), natomiast pominięto ramiona, w których stosowano ADA w innych schematach

5.2.3. Porównanie ETA vs PLC

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 7 randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria kwalifikacji do analizy (opisanych w 13 publikacjach):

- Moreland 1997 [53],

- Moreland 1999 [54, 55],
- Weinblatt 1999 [56, 57],
- TEMPO 2004 [58–62],
- Lan 2004 [63],
- Combe 2006 [64],
- Chen 2006 [65].

Odnalezione prace charakteryzują się zróżnicowaną wiarygodnością (1-5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad). Wszystkie opisano jako randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem, za wyjątkiem badania Chen 2006, gdzie nie podano informacji o zaślepieniu próby. Szczegółowy opis metody randomizacji podano w przypadku trzech prac (Moreland 1999, COMET 2008 i TEMPO 2004), w sześciu badaniach prawidłowo przedstawiono opis metody podwójnego zaślepienia (Moreland 1997, Moreland 1999, Weinblatt 1999, COMET 2008, TEMPO 2004 i Combe 2006). W trzech badaniach deklarowano analizę ITT (Moreland 1997, Weinblatt 1999 oraz Chen 2006), w pozostałych analizę ITT z modyfikacją polegającą na kwalifikowaniu pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i/lub uczestniczyli w co najmniej jednej ocenie wyników leczenia. W większości prac dostępna jest informacja o liczbie pacjentów utraconych z obserwacji wraz z przyczynami (z wyjątkiem badania Moreland 1997, gdzie podano niepełną informację oraz prac Combe 2006 i Chen 2006, gdzie takiej informacji nie podano w ogóle)

Łącznie we wszystkich badaniach udział wzięło 1093 pacjentów z aktywną postacią RZS po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym tradycyjnym DMARD. We wszystkich pracach etanercept podawano w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu. W trzech badaniach (Moreland 1997, Moreland 1999, Weisman 2007) porównywane interwencje (ETA i PLC) stosowano w monoterapii, w dwóch badaniach (Lan 2004, TEMPO 2004) w skojarzeniu z MTX, w jednej (Combe 2006) z sulfasalazyną, i również w jednej (Chen 2006) z DMARD. Okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosił od 12 do 104 tygodni.

W zamieszczonej poniżej tabeli (Tabela 11) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące populacji, interwencji oraz metodyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dla porównania etanerceptu z placebo. Charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w aneksie (Rozdz. 18.2).

Tabela 11.
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania ETA vs PLC^a

Badanie	Populacja	N	Interwencje	Okres interwencji	Podtyp badania	Jadad
ETA vs PLC						
Moreland 1997 ^a	Aktywna postać RZS po niepowodzeniu terapii 1-4 tradycyjnymi DMARD	44	ETA 25 mg BIW	12 tygodni	II A	3/5
		44	PLC			
Moreland 1999 ^a		78	ETA 25 mg BIW	26 tygodni	II A	5/5
		80	PLC			
ETA + MTX vs PLC + MTX						
Weinblatt 1999	Aktywna postać RZS po niepowodzeniu MTX	59	ETA 25 mg BIW + MTX	24 tygodnie	II A	4/5
		30	PLC + MTX			
TEMPO 2004 ^a	Aktywna postać RZS po tradycyjnych DMARD, innych niż MTX	231	ETA 25 mg BIW + MTX	104 tygodnie	II A	5/5
		228	PLC + MTX			
Lan 2004	Aktywna postać RZS po niepowodzeniu MTX	29	ETA 25 mg BIW + MTX	12 tygodni	II A	3/5
		29	PLC + MTX			
ETA + DMARD / SSZ vs DMARD / SSZ						
Chen 2006	Aktywna postać RZS po niepowodzeniu ≥ 1 tradycyjnym DMARD, w tym MTX	52	ETA 25 mg BIW + DMARD	3 miesiące	II A	1/5
		38	DMARD			
Combe 2006 ^a	Aktywna postać RZS po niepowodzeniu SSZ	50	ETA 25 mg BIW + SSZ	24 tygodnie	II A	3/5
		101	SSZ			

a) w niniejszej analizie uwzględniono pacjentów randomizowanych do grup ETA 25 mg BIW oraz PLC (ETA + MTX i PLC + MTX), natomiast pominięto ramiona, w których stosowano ETA w innych schematach.

5.2.4. Porównanie INF vs PLC

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych (opisanych w 7 publikacjach) spełniających kryteria kwalifikacji do analizy:

- ATTRACT 1999 [66, 67],
- START 2006 [68],
- Zhang 2006 [69],
- Abe 2005 [70],
- ATTEST 2007 [71],
- Wong 2008 [72].

Odnalezione prace charakteryzowały się zróżnicowaną jakością metodyczną (2-5 pkt. w skali Jadad). Wszystkie opisane zostały jako randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem. Szczegółowy opis metody randomizacji i podwójnego zaślepienia podano tylko w jednej pracy

(ATTRACT 1999), natomiast w dwóch innych badaniach prawidłowo przedstawiono metodę podwójnego zaślepienia, ale nie podano dokładnej metody randomizacji (START 2006 i ATTEST 2008). W czterech pracach deklarowano analizę zgodną z intencją leczenia, dodatkowo analizowano również wyniki dla pacjentów, którzy otrzymali o najmniej jedną dawkę leku (mITT). We wszystkich badaniach z wyjątkiem pracy Zhang 2006 podano liczbę pacjentów utraconych z okresu obserwacji wraz z przyczynami.

Łącznie we wszystkich badaniach udział wzięło 1934 pacjentów z aktywną postacią RZS, u których dotychczasowa terapia tradycyjnymi DMARD nie przyniosła oczekiwanych efektów zdrowotnych. Infliksimab podawano w dawce zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi dla RZS. W badaniu START 2006 protokół dopuszczał możliwość zwiększenia dawki IFN w sytuacji, w której pacjenci nie odpowiadali na stałą dawkę 3 mg/kg. Eskalacja dawki wprowadzona została protokołem dopiero po pierwszym przejściu krzyżowym pacjentów pomiędzy ocenianymi grupami, faza ta nie była jednak uwzględniona w analizie. W grupie kontrolnej wszystkich badań pacjenci otrzymywali placebo. Obie interwencje przyjmowane były jednocześnie z MTX. Okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosił od 14 tygodni do 104 tygodni.

W zamieszczonej poniżej tabeli (Tabela 12) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące populacji, interwencji oraz metodyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dla porównania infliksimabu z placebo. Charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w aneksie (Rozdz. 18.2).

Tabela 12.
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania INF vs PLC^a

Badanie	Populacja	N	Interwencje	Okres interwencji	Podtyp badania	Jadad
START 2006 ^a	Aktywna postać RZS po niepowodzeniu terapii MTX	360	INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. tyg., następnie co 8 tyg. + MTX	54 tygodnie ^b	II A	4/5
		363	PLC + MTX			
Zhang 2006		87	INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2., 6. i 14. tyg. + MTX	18 tygodni	II A	2/5
		86	PLC + MTX			
Abe 2005 ^a		49	INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. tyg. + MTX	14 tygodni	II A	3/5
		47	PLC + MTX			
ATTRACT 1999 ^a		86	INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. tyg., następnie co 8 tyg. + MTX	54 tygodnie	II A	5/5
		88	PLC + MTX			
ATTEST 2008 ^a		165	INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6 tyg., następnie co 8 tyg. + MTX	12 miesięcy	II A	4/5
		110	PLC + MTX			
Wong 2008	17	INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6 tyg., następnie co 8 tyg. + MTX	16 tygodni	IIA	3/5	
	9	PLC + MTX				

a) w niniejszej analizie uwzględniono pacjentów randomizowanych do grup INF 3 mg/kg mc w 0., 2. i 6. tyg., następnie co 8 tyg. + MTX oraz PLC + MTX, natomiast pominięto ramiona, w których stosowano INF w innych schematach.; b) badanie miało charakter skrzyżowany, w analizie uwzględniono dane zbierane w I fazie badania przed pierwszą zmianą krzyżową pacjentów do poszczególnych grup (okres obserwacji dla tej fazy wynosił 22 tyg.)

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ CZP VS PLC

Do analizy skuteczności włączono **dwa** randomizowane badania kliniczne (Rozdz. 5.2.1) porównujące bezpośrednio certolizumab pegol z placebo (oba w skojarzeniu z metotreksatem) w leczeniu aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów, po niepowodzeniu terapii tradycyjnymi DMARD (RAPID1 2008, RAPID2 2009). W badaniu RAPID1 2008 analizowano wyniki dla 12, 24 i 52 tygodni obserwacji, a w pracy RAPID2 2009 dla 12 i 24 tygodni obserwacji. Kumulację ilościową wyników przeprowadzono dla najdłuższego okresu obserwacji, natomiast w przypadku, gdy dostępne były dane dla różnych okresów obserwacji, wykonano analizy w warstwach.

6.1. Analiza skuteczności

6.1.1. Śmiertelność

Zgony raportowano w obydwu pracach porównujących certolizumab pegol z placebo. W badaniu RAPID1 2008 dostępne były dane po 52 tygodniach, natomiast w badaniu RAPID2 2009 po 24 tygodniach.

W żadnej z prac nie podano informacji odnośnie poziomu istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami (Tabela 13). W obu badaniach zgony uznano za niezwiązane lub najprawdopodobniej nie związane z otrzymywaniem ocenianej interwencji. Kumulacja wyników obu badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol a placebo (RR = 1,19 [0,18; 8,03]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 1, Tabela 13).

Wykres 1.
Występowanie zgonów dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)

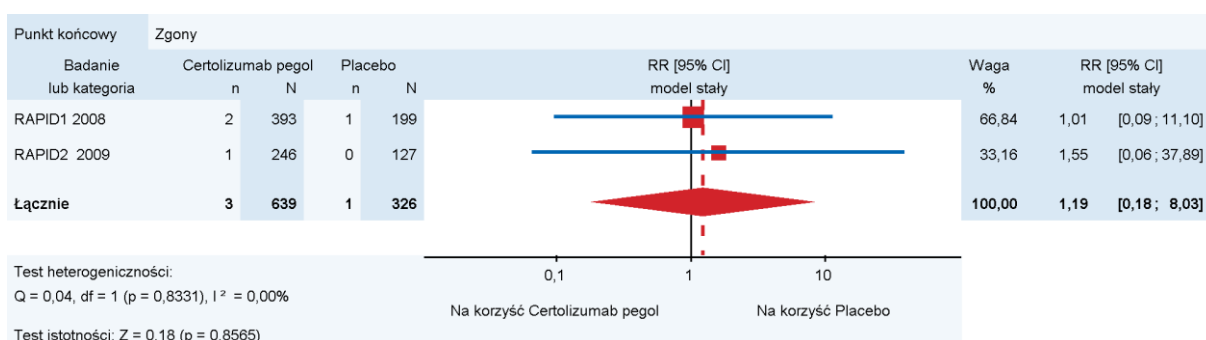


Tabela 13.
Zgony raportowane w badaniach dla porównania certolizumabu pegol vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
RAPID1 2008	52 tyg.	2/393 ^a (1%)	1/199 (<1%)	1,01 [0,09; 11,10]	0,002 [-0,01; 0,01]	NS	bd
RAPID2 2009	24 tyg.	1/246 (<1%)	0/127 (0%)	1,55 [0,06; 37,89]	0,0001 [-0,01; 0,01]	NS	bd
Metaanaliza	24-52 tyg.	3/639 (<1%)	1/326 (<1%)	1,19 [0,18; 8,03].	0,004 [-0,01; 0,02]	NS	ND

a) jeden pacjent zmarł po zakończeniu okresu obserwacji dla bezpieczeństwa (> 84 dni od momentu przyjęcia ostatniej dawki leku)

6.1.2. Odpowiedź ACR20

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 oceniano w obydwu pracach porównujących certolizumab pegol z placebo. W badaniu RAPID1 2008 dostępne były dane po 12, 24 i 52 tygodniach, natomiast w pracy RAPID2 2009 po 12 i 24 tygodniach.

W obu badaniach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol w porównaniu z placebo (Tabela 14). Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść certolizumabu pegol (RB = 4,82 [3,53; 6,59]). Wartość NNT wynosi 2,34 [2,11; 2,64], co oznacza, że stosując u 3 pacjentów certolizumab pegol zamiast placebo przez okres 24 do 52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź ACR20. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 2, Tabela 14).

Wykres 2.
Uzyskanie ACR20 dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)

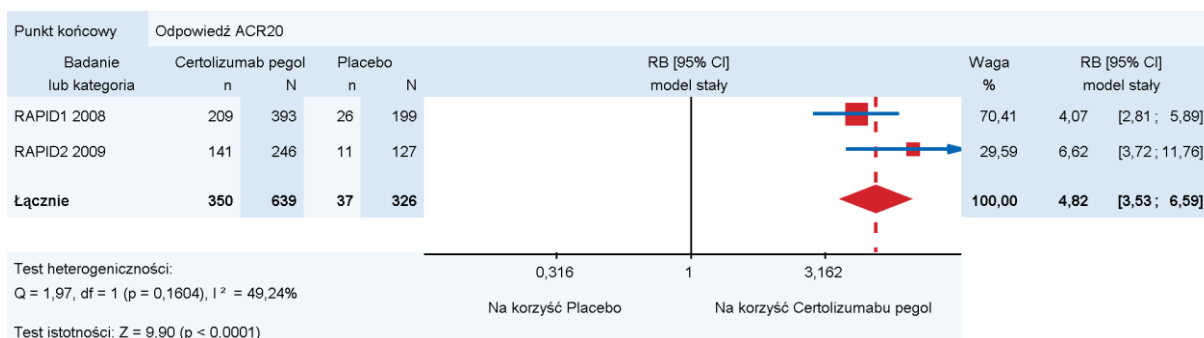


Tabela 14.
Odpowiedź ACR20 raportowana w badaniach dla porównania certolizumabu pegol vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
RAPID1 2008	12 tyg.	251/393 (64%)	36/199 (18%)	3,53 [2,60; 4,79]	0,46 [0,39; 0,53]	2,18 [1,89; 2,59]	<0,001
	24 tyg.	231/393 (59%)	27/199 (14%)	4,33 [3,02; 6,21]	0,45 [0,38; 0,52]	2,21 [1,92; 2,60]	<0,001
	52 tyg.	209/393 (53%)	26/199 (13%)	4,07 [2,81; 5,89]	0,40 [0,33; 0,47]	2,49 [2,13; 3,00]	<0,001
RAPID2 2009	12 tyg.	154/246 (63%)	16/127 (13%)	4,97 [3,11; 7,94]	0,50 [0,42; 0,58]	2,00 [1,71; 2,40]	<0,001
	24 tyg.	141/246 (57%)	11/127 (9%)	6,62 [3,72; 11,76]	0,49 [0,41; 0,57]	2,06 [1,77; 2,45]	<0,001
Metaanaliza	24-52 tyg.	350/639 (55%)	37/326 (11%)	4,82 [3,53; 6,59]	0,43 [0,38; 0,47]	2,34 [2,11; 2,64]	ND

Przeprowadzono również analizę w podgrupach w zależności od okresu obserwacji, stwierdzając istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol w porównaniu z placebo we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 15).

Tabela 15.
Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w zależności od długości obserwacji

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	2	405/639 (63%)	52/326 (16%)	3,97 [3,07; 5,13]	0,2281
	24 tyg.	2	372/639 (58%)	38/326 (12%)	4,99 [3,68; 6,78]	0,2180
	52 tyg.	1	209/393 (53%)	26/199 (13%)	4,07 [2,81; 5,89]	ND

6.1.3. Odpowiedź ACR50

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 oceniano w obydwu pracach porównujących certolizumab pegol z placebo. W badaniu RAPID1 2008 dostępne były dane po 12, 24 i 52 tygodniach, natomiast w pracy RAPID2 2009 po 12 i 24 tygodniach.

W obu badaniach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol (Tabela 16). Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść certolizumabu pegol (RB = 6,19 [3,96; 9,69]). NNT wynosi 3,30 [2,87; 3,88], co oznacza, że stosując u 4 pacjentów certolizumab pegol zamiast placebo przez 24 do 52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź ACR50. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 3, Tabela 16).

Wykres 3.
Uzyskanie ACR50 dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)

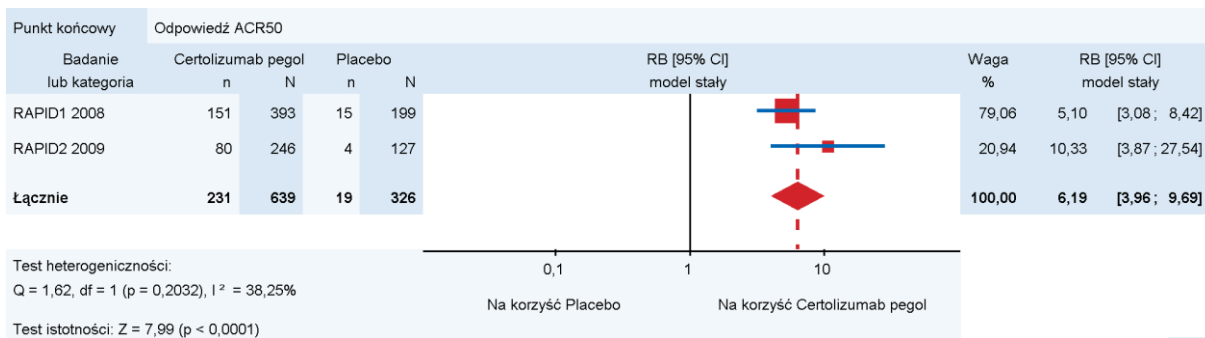


Tabela 16.
Uzyskanie ACR50 dla porównania certolizumab pegol vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
RAPID1 2008	12 tyg.	132/393 (34%)	13/199 (7%)	5,14 [2,99; 8,85]	0,27 [0,21; 0,33]	3,70 [3,04; 4,70]	<0,001
	24 tyg.	146/393 (37%)	15/199 (8%)	4,93 [2,98; 8,15]	0,30 [0,24; 0,36]	3,38 [2,81; 4,24]	<0,001
	52 tyg.	151/393 (38%)	15/199 (8%)	5,10 [3,08; 8,42]	0,31 [0,25; 0,37]	3,24 [2,71; 4,03]	<0,001
RAPID2 2009	12 tyg.	62/246 (25%)	5/127 (4%)	6,40 [2,64; 15,52]	0,21 [0,15; 0,28]	4,70 [3,62; 6,72]	<0,001
	24 tyg.	80/246 (33%)	4/127 (3%)	10,33 [3,87; 27,54]	0,29 [0,23; 0,36]	3,40 [2,78; 4,39]	<0,001
Metaanaliza	24-52 tyg.	231/639 (36%)	19/326 (6%)	6,19 [3,96; 9,69]	0,30 [0,26; 0,35]	3,30 [2,87; 3,88]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji, stwierdzając istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 17).

Tabela 17.
Uzyskanie ACR50 dla porównania certolizumab pegol vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	2	194/639 (30%)	18/326 (6%)	5,49 [3,45; 8,73]	0,6788
	24 tyg.	2	226/639 (35%)	19/326 (6%)	6,06 [3,87; 9,48]	0,1821
	52 tyg.	1	151/393 (38%)	15/199 (8%)	5,10 [3,08; 8,42]	ND

6.1.4. Odpowiedź ACR70

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 oceniano w obydwu pracach porównujących certolizumab pegol z placebo. W badaniu RAPID1 2008 dostępne były dane po 12, 24 i 52 tygodniach, natomiast w pracy RAPID2 2009 po 12 i 24 tygodniach.

W obu badaniach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol, z wyjątkiem oceny po 12 tygodniach w badaniu RAPID2 2009, dla której nie podano informacji o poziomie istotności różnicy pomiędzy grupami (Tabela 18). Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść certolizumabu pegol (RB=7,95 [3,95; 16,02]). NNT wynosi 5,85 [4,86; 7,36], co oznacza, że stosując u 6 pacjentów certolizumab pegol zamiast placebo przez 24 do 52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź ACR70. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 4, Tabela 18).

Wykres 4.

Uzyskanie ACR70 dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)

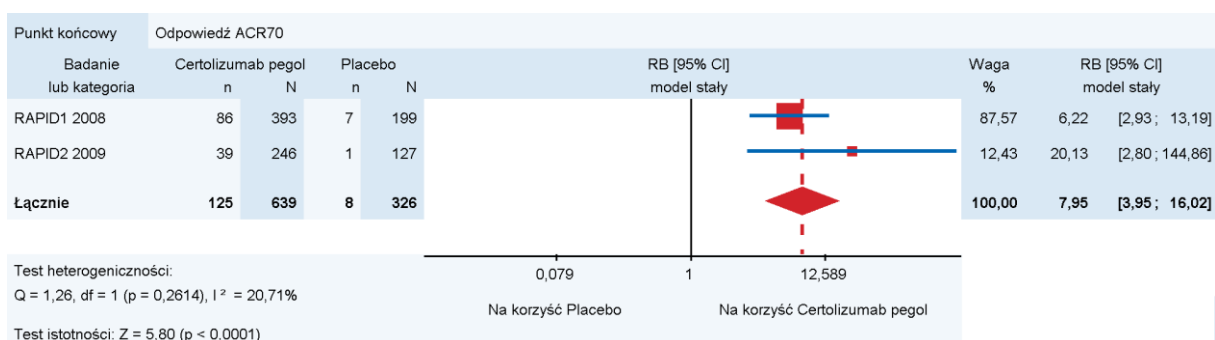


Tabela 18.

Uzyskanie ACR70 dla porównania certolizumab pegol vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
RAPID1 2008	12 tyg.	61/393 (16%)	4/199 (2%)	7,72 [2,85; 20,93]	0,14 [0,09; 0,18]	7,40 [5,69; 10,60]	<0,001
	24 tyg.	84/393 (21%)	6/199 (3%)	7,09 [3,15; 15,94]	0,18 [0,14; 0,23]	5,45 [4,34; 7,32]	<0,001
	52 tyg.	86/393 (22%)	7/199 (4%)	6,22 [2,93; 13,19]	0,18 [0,14; 0,23]	5,45 [4,31; 7,38]	<0,001
RAPID2 2009	12 tyg.	25/246 (10%)	0/127 (0%)	26,43 [1,62; 430,59]	0,10 [0,06; 0,14]	9,84 [7,09; 16,08]	bd
	24 tyg.	39/246 (16%)	1/127 (1%)	20,13 [2,80; 144,86]	0,15 [0,10; 0,20]	6,64 [5,03; 9,76]	≤0,01
Metaanaliza	24-52 tyg.	125/639 (20%)	8/326 (2%)	7,95 [3,95; 16,02]	0,17 [0,14; 0,21]	5,85 [4,86; 7,36]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji, stwierdzając istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol w porównaniu z placebo we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 19).

Tabela 19.
Uzyskanie ACR70 dla porównania certolizumab pegol vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	2	86/639 (13%)	4/326 (1%)	9,79 [3,84; 24,96]	0,4015
	24 tyg.	2	123/639 (19%)	7/326 (2%)	8,94 [4,23; 18,90]	0,3259
	52 tyg.	1	86/393 (22%)	7/199 (4%)	6,22 [2,93; 13,19]	ND

6.1.5. Remisja choroby wg DAS28

Uzyskanie remisji choroby wg DAS28, definiowanej jako wynik DAS28 <2,6, oceniano tylko w badaniu RAPID2 2009, w którym stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść certolizumabu pegol (Tabela 20).

W pracy RAPID2 2009 po 24 tygodniach obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść certolizumabu pegol (RB=11,87 [1,62; 86,92]) w porównaniu z placebo. NNT wynosi 11,68 [7,99; 21,68], co oznacza, że stosując u 12 pacjentów certolizumab pegol zamiast placebo przez 24 tygodnie, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać remisję choroby wg DAS28 (Tabela 20).

Tabela 20.
Uzyskanie remisji choroby wg DAS28 dla porównania certolizumab pegol vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
RAPID2 2009	24 tyg.	23/246 (9%)	1/127 (<1%)	11,87 [1,62; 86,92]	0,09 [0,05; 0,13]	11,68 [7,99; 21,68]	≤0,05

6.1.6. Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28

Zmianę wskaźnika aktywności choroby DAS28 analizowano w obydwu pracach. W badaniu RAPID1 2008 dostępne były dane po 52 tygodniach, natomiast w pracy RAPID2 2009 po 12 i 24 tygodniach leczenia.

Wykazano, że certolizumab pegol w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejsza aktywność RZS (DAS28) po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia. (Tabela 21) Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść certolizumabu pegol (WMD = -1,33 [-2,19; -0,48]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, która spowodowana jest

stosunkowo dużą redukcją wskaźnika DAS28 w grupie kontrolnej badania RAPID1 2008 (Wykres 5, Tabela 21).

Wykres 5.
Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28 dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)

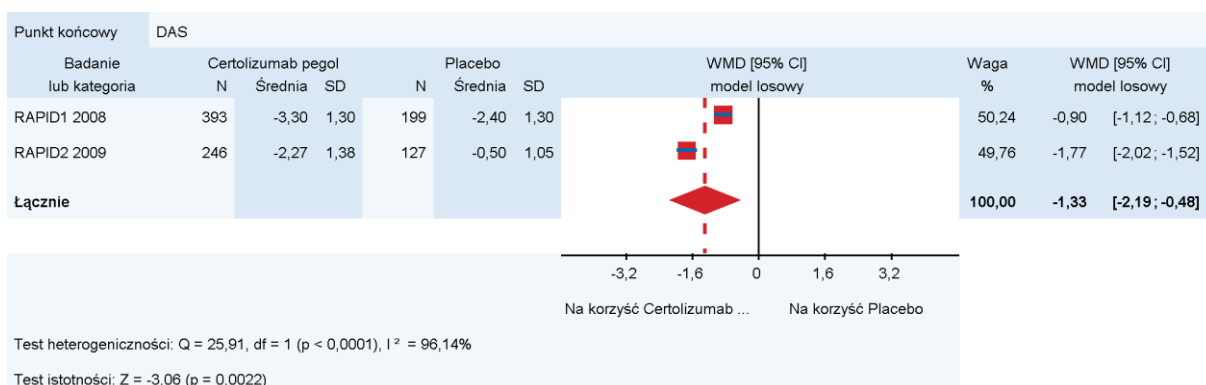


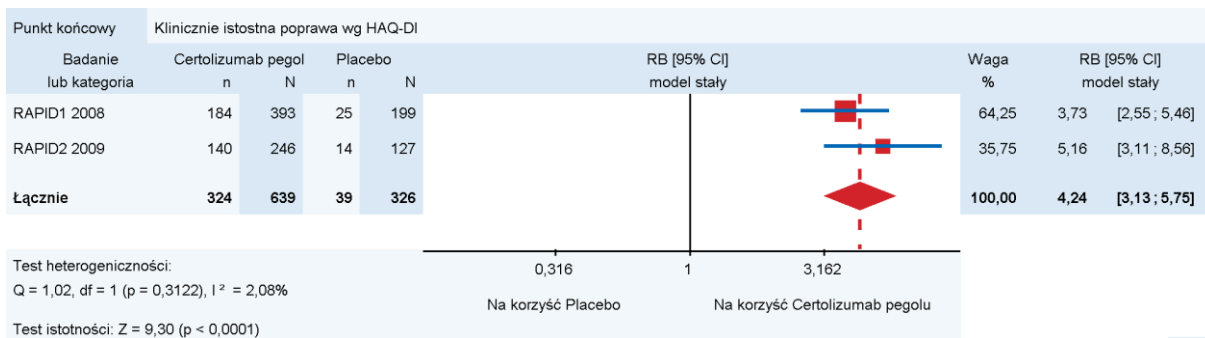
Tabela 21.
Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28 dla porównania certolizumab pegol vs placebo

Badanie	FU	CZP + MTX		PLC + MTX		MD / WMD [95%]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
RAPID1 2008	52 tyg.	393	-3,3 (1,3)	199	-2,4 (1,3)	-0,90 [-1,12; -0,68]	<0,001
RAPID2 2009	12 tyg.	246	-2,09 (bd)	127	-0,57 (bd)	-1,52 [-2,43; -0,61]	<0,001
	24 tyg.	246	-2,27 (1,38)	127	-0,50 (1,05)	-1,77 [-2,02; -1,52]	<0,001
Metaanaliza	24-52 tyg.	639	ND	326	ND	-1,33 [-2,19; -0,48]	ND

6.1.7. Klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI

Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy wg HAQ-DI oceniano w obydwu włączonych do analizy pracach.

W obu badaniach wykazano, że certolizumab pegol stosowany zamiast placebo przez okres 24-52 tyg prowadzi do istotnej statystycznie klinicznej poprawy wg HAQ-DI. Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (24-52 tygodnie) wykazała, że obserwowana pomiędzy grupami różnica była znamienna statystycznie przy $RB = 4,24$ [3,13; 5,75] oraz $NNT = 2,58$ [2,27; 2,98]. Wartość parametru NNT oznacza, że lecząc 3 pacjentów certolizumabem pegol zamiast placebo przez okres 24-52 tyg, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać klinicznie istotną poprawę wg HAQ-DI. Nie obserwowano istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy włączonymi do analizy badaniami (Wykres 6; Tabela 22).

Wykres 6.**Klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI dla porównania certolizumabu pegol vs placebo (metaanaliza)****Tabela 22.****Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy wg HAQ-DI dla porównania certolizumab pegol vs placebo**

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
RAPID1 2008	24 tyg	204/393 (52,0%)	25/199 (13%)	4,13 [2,83; 6,03]	0,39 [0,33; 0,46]	2,54 [2,17; 3,07]	<0,001
	52 tyg.	184/393 (47%)	25/199 (13%)	3,73 [2,55; 5,46]	0,34 [0,28; 0,41]	2,92 [2,44; 3,64]	<0,001
RAPID2 2009	24 tyg.	140/246 (57%)	14/127 (11%)	5,16 [3,11; 8,56]	0,46 [0,38; 0,54]	2,18 [1,85; 2,66]	<0,001
Metaanaliza	24-52 tyg.	324/639 (51%)	39/326 (12%)	4,24 [3,13; 5,75]	0,39 [0,34; 0,44]	2,58 [2,27; 2,98]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji, stwierdzając istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol w porównaniu z placebo we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 23).

Tabela 23.**Klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI dla porównania certolizumab pegol vs placebo (analiza w podgrupach)**

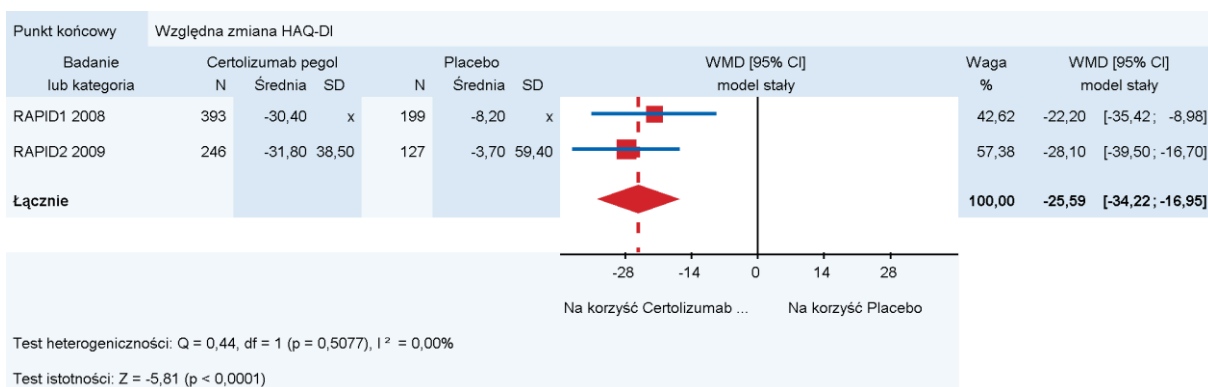
Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	24 tyg.	2	344/639 (54%)	39/326 (2%)	4,50 [3,32; 6,09]	0,4892
	52 tyg.	1	184/393 (47%)	25/199 (13%)	3,73 [2,55; 5,46]	ND

6.1.8. Zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI

Zmianę stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI analizowano w obydwu pracach. W badaniu RAPID1 2008 dostępne były dane po 12 i 52 tygodniach, natomiast w pracy RAPID2 2009 po 24 tygodniach leczenia.

We wszystkich okresach obserwacji uzyskano istotną statystycznie poprawę na korzyść certolizumabu pegol (Tabela 24). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść certolizumabu pegol zarówno w wartościach względnych (WMD = -25,59 [-34,22; -16,95] (Wykres 7, Tabela 24), jak również bezwzględnych (WMD = -0,37 [-0,46; -0,28]) (Wykres 8, Tabela 24). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań.

Wykres 7.
Względna zmiana HAQ-DI dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)



Wykres 8.
Bezwzględna zmiana HAQ-DI dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)

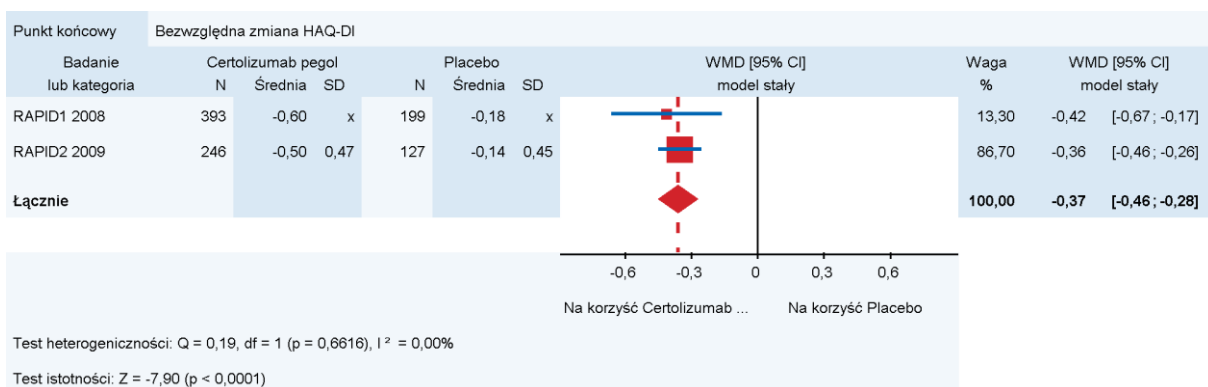


Tabela 24.
Zmiana (względna i bezwzględna) HAQ-DI dla porównania certolizumab pegol vs placebo

Badanie	FU	CZP + MTX		PLC + MTX		MD / WMD [95%]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
RAPID1 2008 ^a	12 tyg.	393	-30,4 (bd)	199	-8,2 (bd)	-22,2 [-35,42; -8,98]	<0,001
RAPID1 2008 ^b	12 tyg.	393	-0,53 (bd)	199	-0,21 (bd)	-0,32 [-0,51; -0,13]	<0,001
	24 tyg.	393	-0,57 (bd)	199	-0,17 (bd)	-0,40 [-0,64; -0,16]	<0,001
	52 tyg.	393	-0,60 (bd)	199	-0,18 (bd)	-0,42 [-0,67; -0,17]	<0,001
RAPID2 2009 ^a	24 tyg.	246	-31,8 (38,5)	127	-3,7 (59,4)	-28,10 [-39,50; -16,70]	<0,001
RAPID2 2009 ^b	24 tyg.	246	-0,50 (0,47)	127	-0,14 (0,45)	-0,36 [-0,46; -0,26]	<0,001
Metaanaliza ^a	12–24 tyg.	639	ND	326	ND	-25,59 [-34,22; -16,95]	ND
Metaanaliza ^b	24–52 tyg.	639	ND	326	ND	-0,37 [-0,46; -0,28]	ND

a) względna (%) zmiana HAQ-DI; b) bezwzględna zmiana HAQ-DI

Przeprowadzono analizę w podgrupach dla bezwzględnej zmiany HAQ-DI, w zależności od długości okresu obserwacji, stwierdzając istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol w porównaniu z placebo we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 25).

Tabela 25.
Bezwzględna zmiana wg HAQ-DI dla porównania certolizumab pegol vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg	592 (1)	-0,32 [-0,51; -0,13]	ND
	24 tyg.	965 (2)	-0,37 [-0,46; -0,28]	0,7609
	52 tyg.	592 (1)	-0,42 [-0,67; -0,17]	ND

6.1.9. Jakość życia

SF-36 (PCS)

Zmianę poziomu jakości życia w odniesieniu do funkcjonowania fizycznego w obydwu pracach porównujących certolizumab pegol z placebo oceniano za pomocą kwestionariusza wg SF-36 (PCS). W badaniu RAPID1 2008 ocena dokonywana była po 12, 24 i 52 tygodniach, natomiast w pracy RAPID2 2009 po 12 i 24 tygodniach. W badaniu RAPID2 2009 nie podano kompletnych danych dla okresu obserwacji 12 tygodni, co uniemożliwiło obliczenie różnicy pomiędzy grupami.

W obu pracach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 26). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść certolizumabu pegol odnośnie zmiany SF-36 (PCS) (WMD = 5,18 [3,46; 6,91]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 9, Tabela 26).

Wykres 9.
Zmiana SF-36 (PCS) dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)

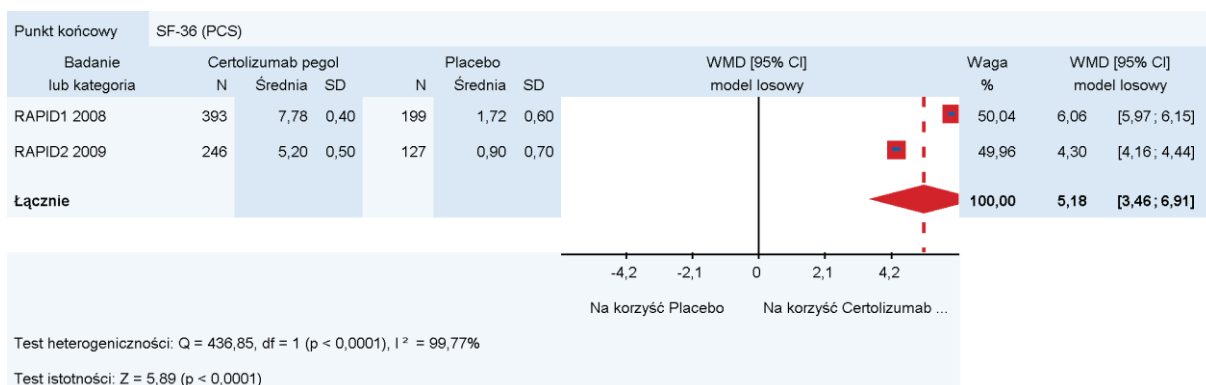


Tabela 26.
Zmiana SF-36 (PCS) dla porównania certolizumab pegol vs placebo

Badanie	FU	CZP + MTX		PLC + MTX		MD / WMD [95%]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
RAPID1 2008	12 tyg.	393	5,77 (0,5)	199	0,73 (0,6)	5,04 [4,94; 5,14]	<0,001
	24 tyg.	393	7,69 (0,4)	199	1,76 (0,6)	5,93 [5,84; 6,02]	<0,001
	52 tyg.	393	7,78 (0,4)	199	1,72 (0,6)	6,06 [5,97; 6,15]	<0,001
RAPID2 2009	12 tyg.	bd	bd	bd	bd	bd	<0,001
	24 tyg.	246	5,2 (0,5)	127	0,9 (0,7)	4,30 [4,16; 4,44]	<0,001
Metaanaliza	24-52 tyg.	639	ND	326	ND	5,18 [3,46; 6,91]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji, wykazując istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol w porównaniu z placebo we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 27). Dla okresu obserwacji 24 tyg, dla którego dostępne były wyniki z dwóch prac, stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy badaniami (Tabela 27).

Tabela 27.
Zmiana SF-36 (PCS) dla porównania certolizumab pegol vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	592 (1)	5,04 [4,94; 5,14]	ND
	24 tyg.	965 (2)	5,12 [3,52; 6,71]	<0,0001
	52 tyg.	592 (1)	6,06 [5,97; 6,15]	ND

SF-36 (MCS)

Zmianę poziomu jakości życia w odniesieniu do funkcjonowania fizycznego w obydwu pracach porównujących certolizumab pegol z placebo oceniano za pomocą kwestionariusza wg SF-36 (MCS). W badaniu RAPID1 2008 ocena dokonywana była po 12, 24 i 52 tygodniach, natomiast w pracy RAPID2 2009 po 12 i 24 tygodniach. W badaniu RAPID2 2009 nie podano kompletnych danych dla okresu obserwacji 12 tygodni, co uniemożliwiło obliczenie różnicy pomiędzy grupami.

W obu pracach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 28). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść certolizumabu pegol odnośnie zmiany SF-36 (PCS) (WMD = 4,40 [4,20; 4,60]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 10; Tabela 28).

Wykres 10.
Zmiana SF-36 (MCS) dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)

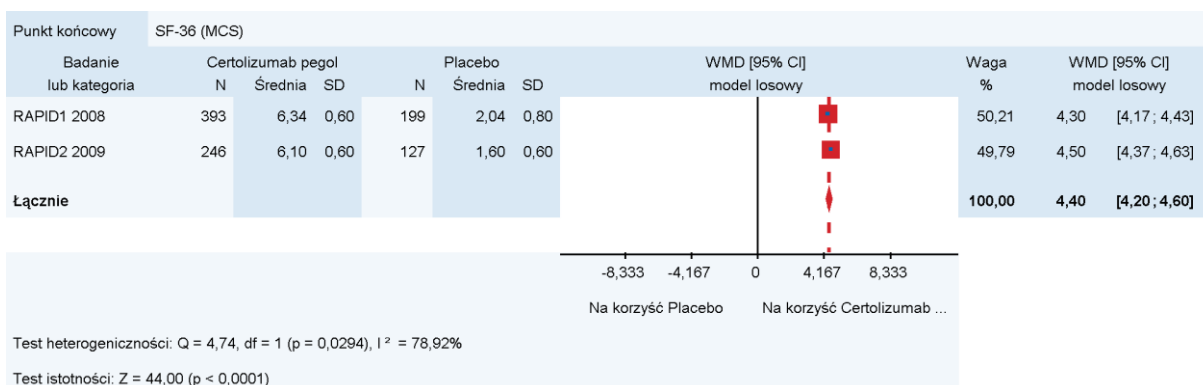


Tabela 28.
Zmiana SF-36 (MCS) dla porównania certolizumab pegol vs placebo

Badanie	FU	CZP + MTX		PLC + MTX		WMD / MD [95%]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		

Badanie	FU	CZP + MTX		PLC + MTX		WMD / MD [95%]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
RAPID1 2008	12 tyg.	393	5,57 (0,7)	199	1,92 (0,8)	3,65 [3,52; 3,78]	<0,001
	24 tyg.	393	6,29 (0,6)	199	2,32 (0,8)	3,97 [3,84; 4,10]	<0,001
	52 tyg.	393	6,34 (0,6)	199	2,04 (0,8)	4,30 [4,17; 4,43]	<0,001
RAPID2 2009	12 tyg.	bd	bd	bd	bd	bd	<0,001
	24 tyg.	246	6,1 (0,6)	127	1,6 (0,6)	4,50 [4,37; 4,63]	<0,001
Metaanaliza	24-52 tyg.	639	ND	326	ND	4,40 [4,20; 4,60]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji, wykazując istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol w porównaniu z placebo we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 29) Dla okresu obserwacji 24 tyg, dla którego dostępne były wyniki z dwóch prac, stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy badaniami.

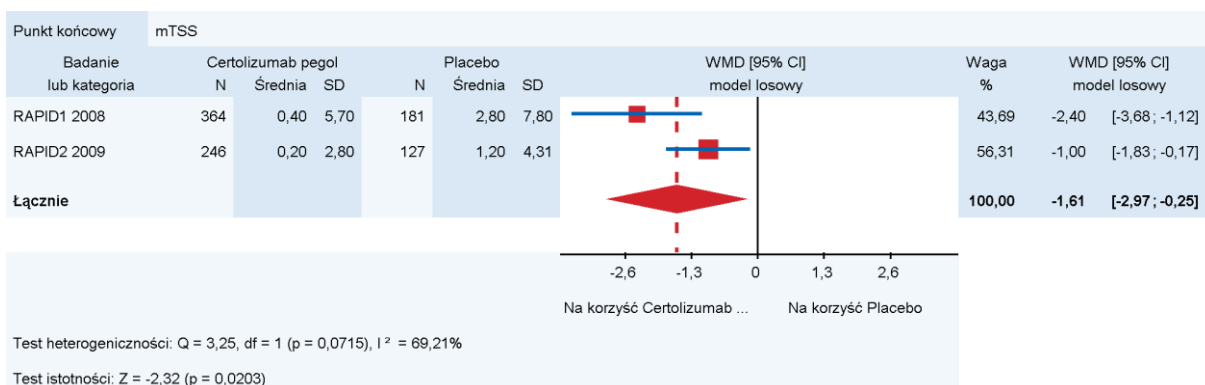
Tabela 29
Zmiana SF-36 (MCS) dla porównania certolizumab pegol vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	592 (1)	3,65 [3,52; 3,78]	ND
	24 tyg.	965 (2)	4,23 [3,72; 4,75]	<0,0001
	52 tyg.	592 (1)	4,30 [4,17; 4,43]	ND

6.1.10. Zmiany radiologiczne

Ocenę zaawansowania RZS pod względem zmian radiologicznych w zmodyfikowanej skali Sharpa (mTSS) analizowano w obu pracach. W badaniu RAPID1 2008 dostępne były dane po 24 i 52 tygodniach, natomiast w pracy RAPID2 2009 po 24 tygodniach leczenia.

We wszystkich analizowanych okresach obserwacji uzyskano istotną statystycznie poprawę na korzyść certolizumabu pegol (Tabela 30). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść certolizumabu pegol (WMD = -1,61 [-2,97; -0,25]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań, która może wynikać ze znacznie większej progresji zmian radiologicznych w grupie kontrolnej badania RAPID1 2008 w porównaniu z pracą RAPID2 2009 (Wykres 11, Tabela 30).

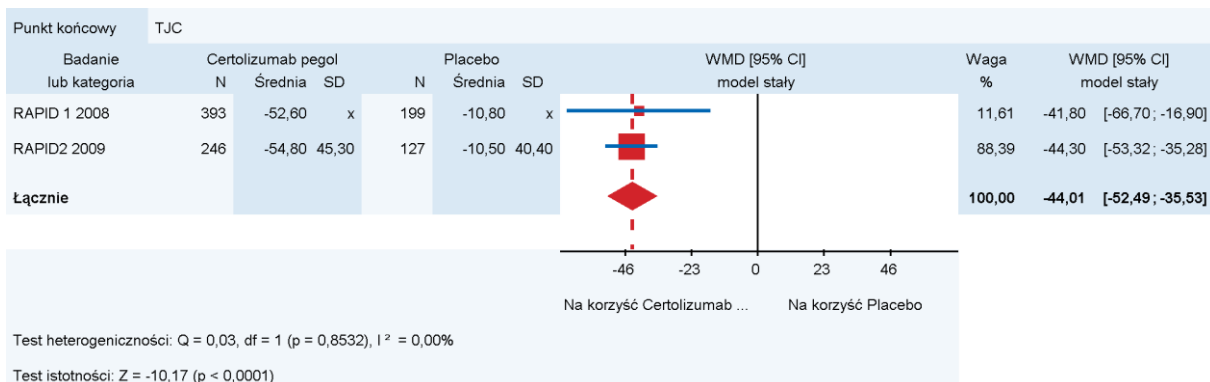
Wykres 11.**Bezwzględna zmiana mTSS dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)****Tabela 30.****Bezwzględna zmiana mTSS dla porównania certolizumab pegol vs placebo**

Badanie	FU	CZP + MTX		PLC + MTX		MD / WMD [95%]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
RAPID1 2008	24 tyg.	393	bd	199	bd	x	<0,001
	52 tyg	364	0,40 (5,7)	181	2,80 (7,8)	-2,40 [-3,68; -1,12]	<0,001
RAPID2 2009	24 tyg.	246	0,20 (2,80)	127	1,20 (4,31)	-1,00 [-1,83; -0,17]	≤0,01
Metaanaliza	24–52 tyg.	610	ND	308	ND	-1,61 [-2,97; -0,25]	ND

6.1.11. Liczba tkliwych stawów

Zmianę liczby tkliwych stawów (TJC) w obu pracach oceniano po 12 i 24 tygodniach leczenia.

We wszystkich ocenianych okresach obserwacji zaobserwowano istotną statystycznie poprawę na korzyść certolizumabu pegol w porównaniu z placebo, jednak wyniki umożliwiające obliczenie różnicy pomiędzy grupami podano tylko dla okresu 12 tygodni w badaniu RAPID1 2008 i 24 tygodni w badaniu RAPID2 2009 (Tabela 31). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (12-24 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol w odniesieniu do względnej zmiany TJC (WMD = -44,01 [-52,49; -35,53]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 12, Tabela 31). W badaniu RAPID2 2009 stwierdzono ponadto różnice na korzyść CZP w odniesieniu do zmiany bezwzględnej TJC (MD = -13,50 [-16,01; -10,99]).

Wykres 12.**Względna zmiana TJC dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)****Tabela 31.****Zmiana TJC dla porównania certolizumab pegol vs placebo**

Badanie	FU	CZP + MTX		PLC + MTX		MD / WMD [95%]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
RAPID1 2008^a	12 tyg.	393	-52,6 (bd)	199	-10,8 (bd)	-41,80 [-66,70; -16,90]	<0,001
RAPID1 2008	24 tyg.	bd	bd	bd	bd	x	<0,05
RAPID2 2009	12 tyg.	246	bd	127	bd	x	<0,05
RAPID2 2009^a	24 tyg.	246	-54,8 (45,3)	127	-10,5 (40,4)	-44,30 [-53,32; -35,28]	<0,001
RAPID2 2009^b	24 tyg.	246	-17,3 (12,55)	127	-3,8 (11,27)	-13,50 [-16,01; -10,99]	<0,001
Metaanaliza	12–24 tyg.	639	ND	326	ND	-44,01 [-52,49; -35,53]	ND

a) względna (%) zmiana TJC; b) bezwzględna zmiana TJC.

6.1.12. Liczba obrzękniętych stawów

Zmianę liczby obrzękniętych stawów (SJC) oceniano w obydwu pracach porównujących certolizumab pegol z placebo. W badaniu RAPID1 2008 dostępne były dane po 12 tygodniach, natomiast w pracy RAPID2 2009 po 12 i 24 tygodniach leczenia.

We wszystkich okresach obserwacji uzyskano istotnie statystycznie większą redukcję liczby obrzękniętych stawów w grupie certolizumabu pegol w porównaniu z placebo (Tabela 32). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (12-24 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść certolizumabu pegol w odniesieniu do zmiany względnej (WMD=-50,45 [-58,77; -42,12]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 13, Tabela 32). W badaniu RAPID2 2009 stwierdzono ponadto różnice na korzyść CZP w odniesieniu do zmiany bezwzględnej po 24 tygodniach leczenia (MD =-11,10 [-12,79; -9,41]).

Wykres 13.
Względna zmiana SJC dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)

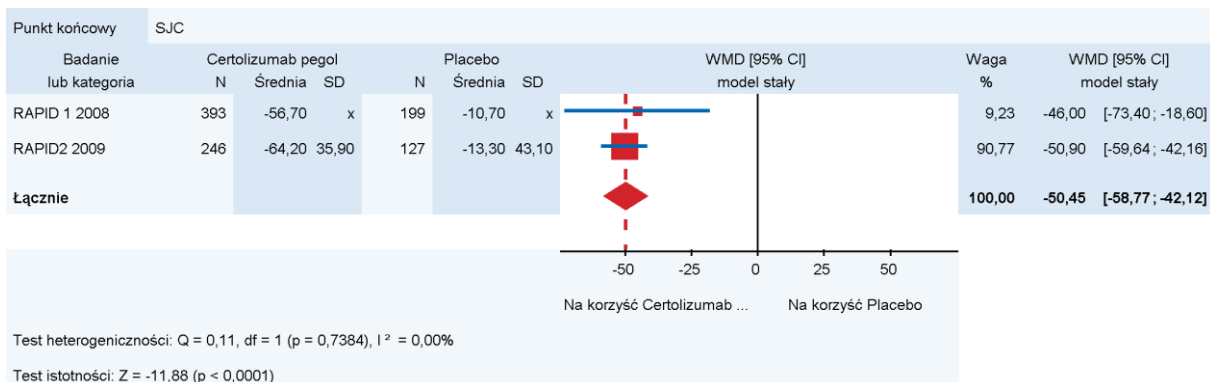


Tabela 32.
Zmiana SJC dla porównania certolizumabu pegol vs placebo

Badanie	FU	CZP + MTX		PLC + MTX		MD / WMD [95%]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
RAPID1 2008^a	12 tyg.	393	-56,7 (bd)	199	-10,7 (bd)	-46,00 [-73,40; -18,60]	<0,001
RAPID1 2008	24 tyg.	393	bd	199	bd	x	<0,05
RAPID1 2008	52 tyg.	393	bd	199	bd	x	<0,05
RAPID2 2009^c	12 tyg.	246	-12,5 (bd)	127	-2,37 (bd)	-10,13 [-16,16; -4,10]	<0,001
RAPID2 2009^a	24 tyg.	246	-64,2 (35,9)	127	-13,3 (43,1)	-50,90 [-59,64; -42,16]	<0,001
RAPID2 2009^b	24 tyg.	246	-13,8 (7,84)	127	-2,7 (7,89)	-11,10 [-12,79; -9,41]	<0,001
Metaanaliza	12–24 tyg.	639	ND	326	ND	-50,45 [-58,77; -42,12]	ND

a) względna (%) zmiana TJC; b) bezwzględna zmiana TJC; c) least squares mean change

6.1.13. Kluczowa poprawa w ocenie stanu zdrowia przez pacjenta

Kluczowa poprawa oceny stanu zdrowia przez pacjenta (PGA) na skali VAS analizowano w jednej pracy w 24 oraz 52 tygodniowym okresie obserwacji.

Wyniki z obu okresów obserwacji wskazują na znaczącą statystycznie przewagę certolizumabu pegol nad placebo w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących minimalną kliniczną poprawę wg PGA. Wynik analizy ilościowej po 24 tyg. po 52 tyg. wynosił dla parametru RB odpowiednio 3,81 [2,69; 5,39] oraz 4,65 [3,10; 6,98].

Po 24 tyg. parametr NNT wynosił 2,45 [2,09; 2,94], natomiast po 52 tyg. 2,48 [2,13; 2,96], co obu przypadkach oznacza, że lecząc 3 pacjentów certolizumabem pegol zamiast placebo, jeden z nich uzyska dodatkowo klinicznie istotną poprawę wg PGA (Tabela 33).

Tabela 33.
Klinicznie istotna poprawa wg PGA na skali VAS dla porównania certolizumabu pegol z placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	p
RAPID1 2008	24 tyg.	218/393 (55%)	29/199 (15%)	3,81 [2,69; 5,39]	0,41 [0,34; 0,48]	2,45 [2,09; 2,94]	bd
	52 tyg.	202/393 (52%)	22/199 (11%)	4,65 [3,10; 6,98]	0,40 [0,34; 0,47]	2,48 [2,13; 2,96]	<0,001

6.1.14. Ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta

Ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez pacjenta (PGA) na skali VAS analizowano w obydwu pracach po 12 i 24 tygodniach leczenia. W badaniu RAPID1 2008 analizowano również wyniki dla 52 tygodni obserwacji, jednak podano tylko wartość p dla różnicy pomiędzy grupami co uniemożliwiło analizę ilościową po 52 tygodniach (Tabela 34).

Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (12-24 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść certolizumabu pegol (WMD = -31,37 [-48,47; -14,98]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 14, Tabela 34).

Wykres 14.
Względna zmiana PGA dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)

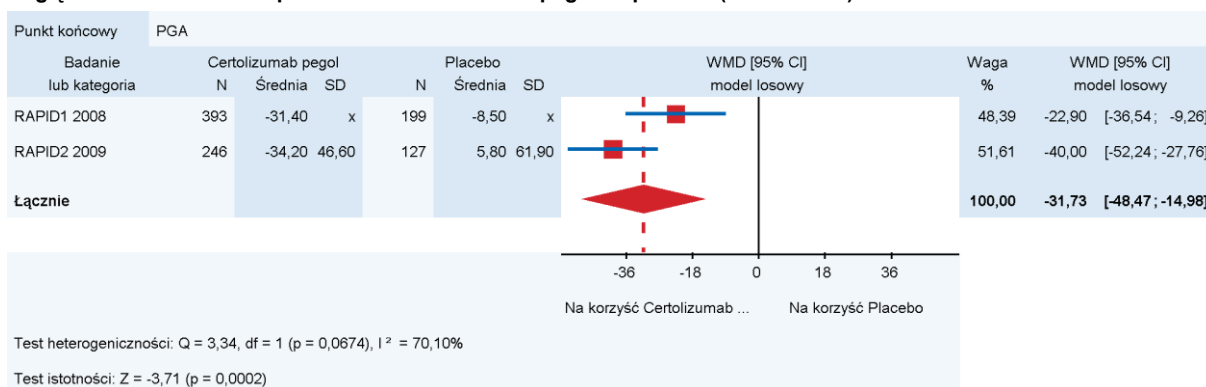


Tabela 34.
Zmiana PGA dla porównania certolizumab pegol vs placebo

Badanie	FU	CZP + MTX		PLC + MTX		MD / WMD [95%]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		

Badanie	FU	CZP + MTX		PLC + MTX		MD / WMD [95%]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
RAPID1 2008 ^a	12 tyg.	393	-38,3 (bd)	199	-4,9 (bd)	-33,40 [-53,29; -13,51]	<0,001
	24 tyg.	393	-29,5 (bd)	199	-8,2 (bd)	-21,30 [-33,99; -8,61]	<0,001
	52 tyg.	393	-31,4 (bd)	199	-8,5 (bd)	-22,90 [-36,54; -9,26]	<0,001
RAPID2 2009 ^a	24 tyg.	246	-34,2 (46,6)	127	5,8 (61,9)	-40,00 [-52,24; -27,76]	<0,001
RAPID2 2009 ^b	24 tyg.	246	-24,5 (21,96)	127	-4,2 (22,54)	-20,30 [-25,08; -15,52]	<0,001
Metaanaliza	24-52 tyg.	639	ND	326	ND	-31,37 [-48,47; -14,98]	ND

a) względna (%) zmiana PGA; b) bezwzględna zmiana PGA.

Przeprowadzono analizę w podgrupach dla względnej zmiany PGA, w zależności od długości okresu obserwacji, stwierdzając istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol w porównaniu z placebo we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 35).

Tabela 35.
Względna zmiana PGA dla porównania certolizumab pegol vs placebo (analiza w podgrupach)

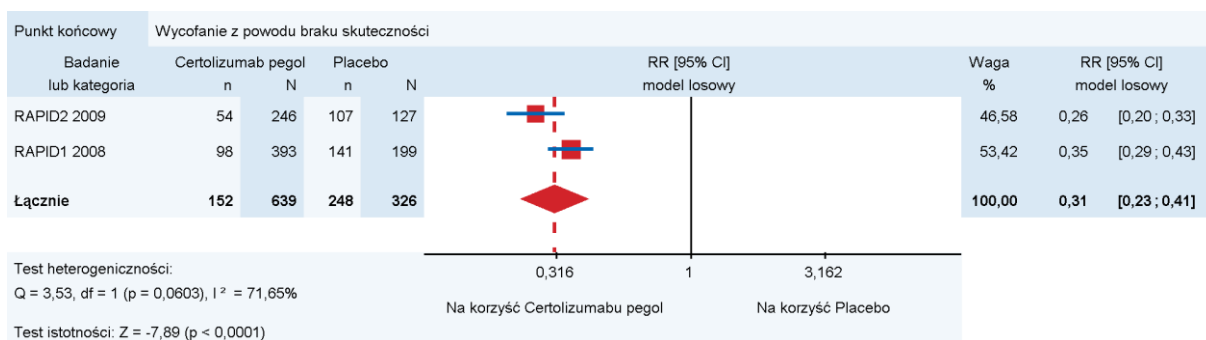
Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg	592 (1)	-33,40 [-53,29; -13,51]	ND
	24 tyg.	965 (2)	-30,73 [-49,05; -12,40]	0,0376
	52 tyg.	592 (1)	-22,90 [-36,54; -9,26]	ND

6.1.15. Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności

Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności raportowano w obydwu pracach porównujących certolizumab pegol z placebo. W badaniu RAPID1 2008 dostępne były dane po 16 i 52 tygodniach, natomiast w badaniu RAPID2 2009 po 16 i 24 tygodniach leczenia (Tabela 36).

W obydwu pracach pacjentów wykluczano z badania w 16 tygodniu obserwacji, jeżeli w dwóch kolejnych pomiarach dokonywanych w 12 i 14 tygodniu nie zaobserwowano u nich odpowiedzi na leczenie mierzonej jako wynik w skali ACR20. Wyniki obu badań wskazują, że odsetek pacjentów wykluczonych z badania z tej przyczyny był istotnie statystycznie wyższy w grupie placebo w porównaniu z grupą certolizumabu pegol (Tabela 36; Tabela 37).

Kumulacja wyników obu prac dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji (24-52 tyg.) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść certolizumabu pegol (RR=0,31 [0,23; 0,41]). NNT wynosi 1,85 [1,42; 2,65], co oznacza, że stosując u 2 pacjentów certolizumab pegol zamiast placebo przez 24 do 52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wycofania z badania z powodu braku skuteczności. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 15, Tabela 36).

Wykres 15.**Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)****Tabela 36.****Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania certolizumab pegol vs placebo**

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	p
RAPID1 2008	16 tyg.	83/393 (21%)	125/199 (63%)	0,34 [0,27; 0,42]	-0,42 [-0,50; -0,34]	2,40 [2,02; 2,95]	bd
	52 tyg. ^a	98/393 (25%)	141/199 (71%)	0,35 [0,29; 0,43]	-0,46 [-0,54; -0,38]	2,18 [1,87; 2,61]	bd
RAPID2 2009	16 tyg.	49/246 (20%)	101/127 (80%)	0,25 [0,19; 0,33]	-0,60 [-0,68; -0,51]	1,68 [1,47; 1,96]	bd
	24 tyg.	54/246 (22%)	107/127 (84%)	0,26 [0,20; 0,33]	-0,62 [-0,70; -0,54]	1,61 [1,42; 1,85]	bd
Metaanaliza	24-52 tyg.	152/639 (24%)	248/326 (76%)	0,31 [0,23; 0,41]	-0,54 [-0,70; -0,38]	1,85 [1,42; 2,65]	ND

a) dane z raportu

Przeprowadzono również analizę w podgrupach w zależności od okresu obserwacji, stwierdzając istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol w porównaniu z placebo we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 37).

Tabela 37.**Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności terapii w zależności od długości obserwacji**

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	TH
-----------	----------	------------	-----------	-----------	------------	----

Długość okresu obserwacji	16 tyg.	2	132/639 (21%)	226/326 (69%)	0,29 [0,22; 0,39]	0,0936
	24 tyg.	1	54/246 (22%)	107/127 (84%)	0,26[0,20; 0,33]	ND
	52 tyg.	1	98/393 (25%)	141/199 (71%)	0,35 [0,29; 0,43]	ND

6.2. Podsumowanie wyników analizy skuteczności certolizumab pegol vs placebo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania certolizumabu pegol z placebo (Tabela 38).

Tabela 38.
Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania certolizumab pegol vs placebo

Punkt końcowy	N (liczba RCT)	RR / RB / WMD / MD [95%CI]	NNT [95%CI]	GRADE
Punkty końcowe dychotomiczne				
Śmiertelność	965 (2)	RR = 1,19 [0,18; 8,02]	NS	Średni
Odpowiedź ACR20	965 (2)	RB = 4,82 [3,53; 6,59]	2,34 [2,11; 2,64]	Wysoki
Odpowiedź ACR50	965 (2)	RB = 6,19 [3,96; 9,69]	3,30 [2,87; 3,88]	Wysoki
Odpowiedź ACR70	965 (2)	RB = 7,95 [3,95; 16,02]	5,85 [4,86; 7,36]	Wysoki
Remisja choroby wg DAS28	373 (1)	RB = 11,87 [1,62; 86,92]	11,68 [7,99; 21,68]	Wysoki
Klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI	965 (2)	RB = 4,24 [3,13; 5,75]	2,58 [2,27; 2,98]	Wysoki
Klinicznie istotna poprawa wg PGA	592 (1)	RB = 3,81 [2,69; 5,39] ^a	2,45 [2,09; 2,94]	Wysoki
		RB = 4,65 [3,10; 6,98] ^b	2,48 [2,13; 2,96]	
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	965 (2)	RR = 0,31 [0,23; 0,41]	1,85 [1,42; 2,65]	Wysoki
Punkty końcowe ciągłe				
Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28	965 (2)	WMD = -1,33 [-2,19; -0,48]	x	Średni
Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	965 (2)	WMD = -0,37 [-0,46; -0,28]	x	Średni
Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	965 (2)	WMD = -25,59 [-34,22; -16,95]	x	Wysoki
Jakość życia SF-36 (PCS)	965 (2)	WMD = 5,18 [3,46; 6,91]	x	Wysoki
Jakość życia SF-36 (MCS)	592 (1)	MD = 4,40 [4,20; 4,60]	x	Wysoki
Zmiany radiologiczne (zmiana mTSS)	918 (2)	WMD = -1,61 [-2,97; -0,25]	x	Średni
Bezwzględna zmiana TJC	373 (1)	MD = -13,50 [-16,01; -10,99]	x	Wysoki
Względna zmiana TJC	965 (2)	WMD = -44,01 [-52,49; -35,53]	x	Wysoki
Bezwzględna zmiana SJC	373 (1)	WMD = -11,10 [-12,79; -9,41]	x	Wysoki
Względna zmiana SJC	965 (2)	WMD = -50,45 [-58,77; -42,12]	x	Wysoki
Względna zmiana PGA	373 (1)	WMD = -31,73 [-48,47; -14,98]	x	Wysoki
Bezwzględna zmiana PGA	965 (2)	WMD = -20,30 [-25,08; -15,52]	x	Wysoki

a) po 24 tyg; b) po 52 tyg.

6.3. Analiza bezpieczeństwa

6.3.1. Wycofanie z badania ogółem

Wycofanie z badania ogółem raportowano w obydwu pracach porównujących certolizumab pegol z placebo. W badaniu RAPID1 2008 dostępne były dane po 52 tygodniach, natomiast w badaniu RAPID2 2009 po 24 tygodniach.

W żadnym badaniu nie podano informacji o poziomie istotności różnic pomiędzy grupami, aczkolwiek w przeprowadzonej analizie ilościowej wykazano istotnie statystycznie większą utratę w grupie placebo (Wykres 16). Kumulacja wyników obu prac wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść certolizumabu pegol (RR=0,39 [0,30; 0,52]). NNT wynosi 1,99 [1,56; 2,75] co oznacza, że stosując u 2 pacjentów certolizumab pegol zamiast placebo przez 24 do 52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wycofania z badania. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, która może wynikać z różnic w długości okresu obserwacji (Wykres 16, Tabela 39).

Wykres 16.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)

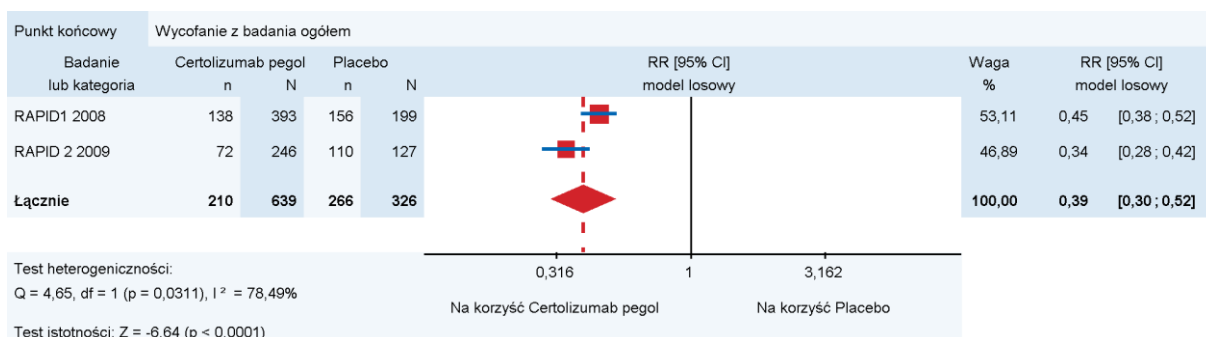


Tabela 39.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania certolizumab pegol vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
RAPID1 2008	52 tyg. ^a	138/393 (35%)	156/199 (78%)	0,45 [0,38; 0,52]	-0,43 [-0,51; -0,36]	2,31 [1,97; 2,79]	bd
RAPID2 2009	24 tyg.	72/246 (29%)	110/127 (87%)	0,34 [0,28; 0,42]	-0,57 [-0,66; -0,49]	1,74 [1,53; 2,04]	bd
Metaanaliza	24–52 tyg.	210/639 (33%)	266/326 (82%)	0,39 [0,30; 0,52]	-0,50 [-0,64; -0,36]	1,99 [1,56; 2,75]	ND

a) dane z raportu

6.3.2. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych w badaniach porównujących certolizumab pegol z placebo raportowano po 24 tygodniach (RAPID2) oraz po 52 tygodniach (RAPID1) obserwacji.

W żadnym doniesieniu nie podano informacji o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami, aczkolwiek przeprowadzona analiza ilościowa wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wycofania z badania na skutek działań niepożądanych obserwowane w grupie certolizumabu pegol w badaniu RAPID1 2008 (RD = 0,03 [0,002; 0,05]; NNH = 35,48 [18,36; 528,62]) (Tabela 40). Kumulacja ilościowa wyników obu prac wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść placebo (RR = 2,93 [1,15; 7,50]). NNH wynosi 33,55 [19,70; 112,93] co oznacza, że stosowanie u 33 pacjentów certolizumabu pegol zamiast placebo przez 24-52 tygodnie, dodatkowo u jednego z nich spowoduje wystąpienie działań niepożądanych wymagających wycofania z badania (Tabela 40).

Wykres 17.

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)

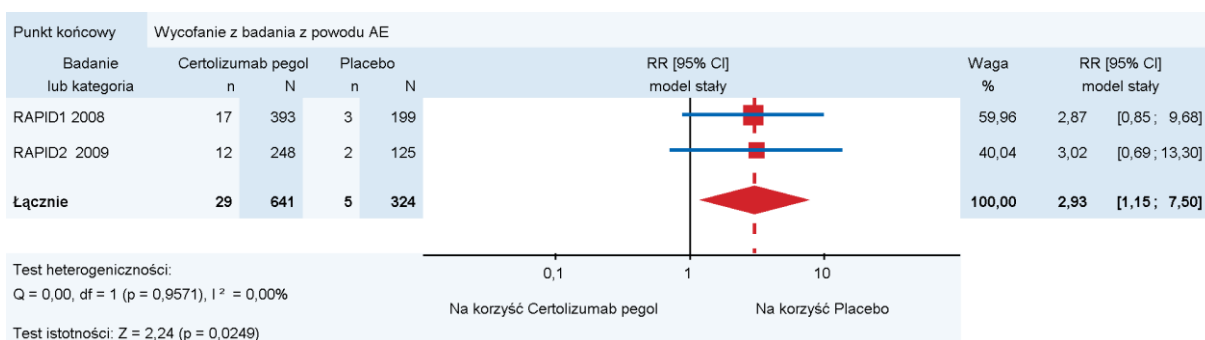


Tabela 40.

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania certolizumab pegol vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
RAPID1 2008	52tyg.	17/393 (4%)	3/199 (2%)	2,87 [0,85; 9,68]	0,03 [0,002; 0,05]	35,48 [18,36; 528,62]	bd
RAPID2 2009	24 tyg.	12/248 (5%)	2/125 (2%)	3,02 [0,69; 13,30]	0,03 [-0,002; 0,07]	NS	bd
Metaanaliza	24-52 tyg.	29/641 (5%)	5/324 (2%)	2,93 [1,15; 7,50]	0,03 [0,01; 0,05]	33,55 [19,70; 112,93]	ND

6.3.3. Działania niepożądane ogółem

Działania niepożądane ogółem raportowano w obydwu pracach porównujących certolizumab pegol z placebo. Zarówno w badaniu RAPID1 2008, jak również w RAPID2 2009 dostępne były dane po 24 tygodniach obserwacji, dodatkowo w badaniu RAPID1 bezpieczeństwo oceniano w 52 tygodniu okresu obserwacji.

W badaniach nie podano informacji o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami, natomiast przeprowadzona analiza ilościowa wykazała, że w badaniu RAPID1 2008 odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane był znacznie wyższy w grupie certolizumabu pegol, podczas gdy w badaniu RAPID2 2009 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 41). Kumulacja wyników obu prac wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko działań niepożądanych w grupie certolizumabu pegol (RR=1,21 [1,08; 1,35]. NNH wynosi 8,58 [5,52; 19,26], co oznacza, że stosując u 8 pacjentów certolizumab pegol zamiast placebo przez 52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich wystąpią działania niepożądane. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 18, Tabela 41).

Wykres 18.

Działania niepożądane ogółem dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)

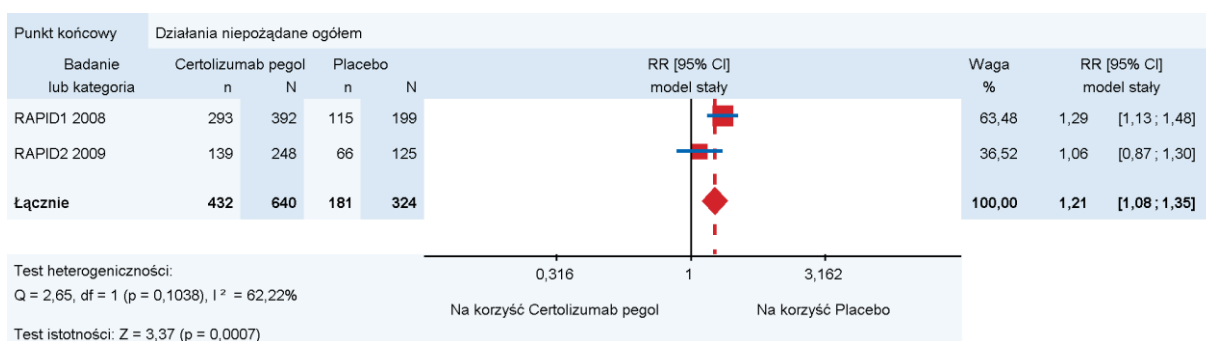


Tabela 41.

Działania niepożądane ogółem dla porównania certolizumab pegol vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
RAPID1 2008	52 tyg. ^a	293/392 (75%)	115/199 (58%)	1,29 [1,13; 1,48]	0,17 [0,09; 0,25]	5,90 [3,99; 11,29]	bd
RAPID2 2009	24 tyg.	139/248 (56%)	66/125 (53%)	1,06 [0,87; 1,30]	0,03 [-0,07; 0,14]	NS	bd
Metaanaliza	24-52 tyg.	432/640 (68%)	181/324 (56%)	1,21 [1,08; 1,35]	0,12 [0,05; 0,18]	8,58 [5,52; 19,26]	ND

a) dane z raportu

6.3.4. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane raportowano w pracach RAPID1 2008 po 52 tygodniach i RAPID2 2009 po 24 tygodniach leczenia.

W badaniach nie podano informacji o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami, natomiast przeprowadzona analiza ilościowa wykazała istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi po 52 tygodniach terapii (Tabela 42). Kumulacja wyników obu prac wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko ciężkich działań niepożądanych w grupie certolizumabu pegol (RR = 2,13 [1,23; 3,67]). NNH wynosi 19,16 [11,81; 50,60], co oznacza, że

stosując u 19 pacjentów certolizumab pegol zamiast placebo przez 24–52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich wystąpią ciężkie działania niepożądane. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami obu badań (Wykres 19, Tabela 42).

Wykres 19.
Występowanie ciężkich działań niepożądanych dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)

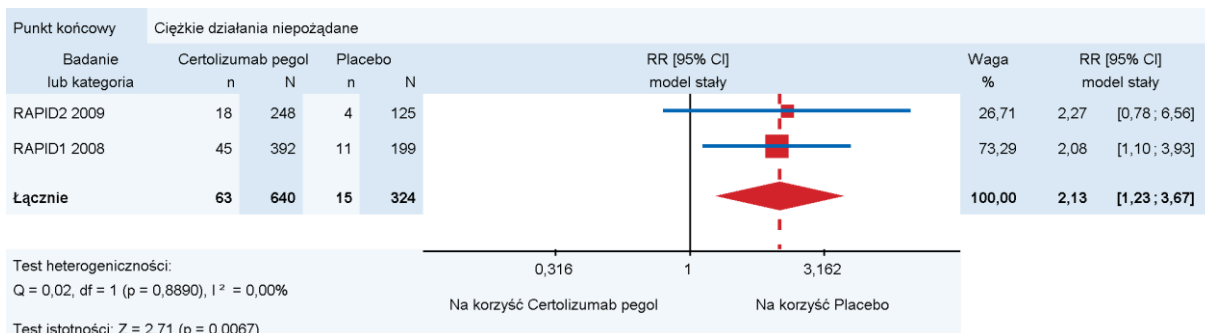


Tabela 42.
Występowanie ciężkich działań niepożądanych dla porównania certolizumab pegol vs placebo

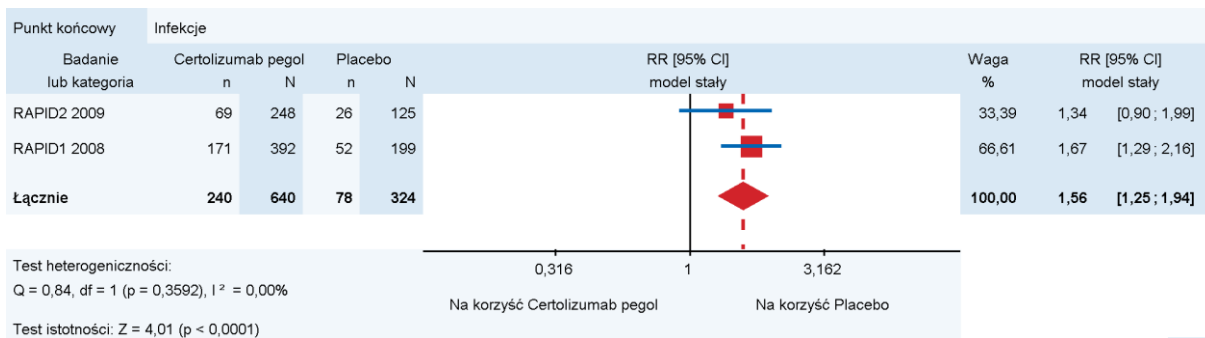
Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
RAPID1 2008	52 tyg. ^a	45/392 (11%)	11/199 (6%)	2,08 [1,10; 3,93]	0,06 [0,01; 0,10]	16,80 [9,59; 67,77]	bd
RAPID2 2009	24 tyg.	18/248 (7%)	4/125 (3%)	2,27 [0,78; 6,56]	0,04 [-0,004; 0,09]	NS	bd
Metaanaliza	24–52 tyg.	63/640 (10%)	15/324 (5%)	2,13 [1,23; 3,67]	0,05 [0,02; 0,08]	19,16 [11,81; 50,60]	ND

a) dane z raportu

6.3.5. Infekcje

Występowanie infekcji raportowano zarówno w pracy RAPID1 2008 po 52 tygodniach jak i RAPID2 2009 po 24 tygodniach leczenia.

W badaniach nie podano informacji o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami, natomiast przeprowadzona analiza ilościowa wykazała istotnie statystycznie wyższy odsetek infekcji w grupie certolizumabu pegol po 52 tygodniach terapii (Tabela 43). Kumulacja wyników obu prac wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko infekcji u pacjentów przyjmujących certolizumab pegol (RR = 1,56 [1,25; 1,94]). NNH wynosi 7,44 [5,16; 13,32], co oznacza, że stosując u 7 pacjentów certolizumab pegol zamiast placebo przez 24–52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich wystąpi infekcja. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami obu włączonych badań (Wykres 20, Tabela 43).

Wykres 20**Występowanie infekcji dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)****Tabela 43.****Występowanie infekcji dla porównania certolizumab pegol vs placebo**

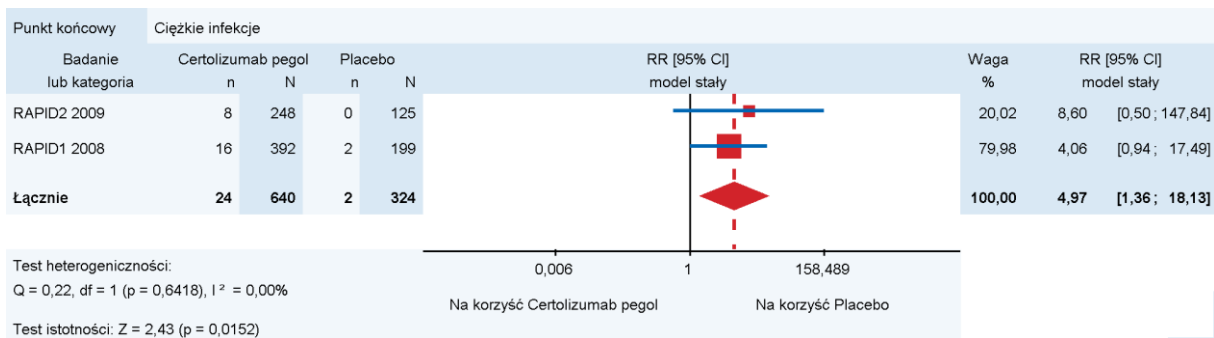
Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
RAPID1 2008	52 tyg. ^a	171/392 (44%)	52/199 (26%)	1,67 [1,29; 2,16]	0,17 [0,10; 0,25]	5,72 [3,95; 10,35]	bd
RAPID2 2009	24 tyg.	69/248 (28%)	26/125 (21%)	1,34 [0,90; 1,99]	0,07 [-0,02; 0,16]	NS	bd
Metaanaliza	24–52 tyg.	240/640 (38%)	78/324 (24%)	1,56 [1,25; 1,94]	0,13 [0,08; 0,19]	7,44 [5,16; 13,32]	ND

a) dane z raportu

6.3.6. Ciężkie infekcje

Występowanie ciężkich infekcji raportowano w pracy RAPID1 2008 po 52 tygodniach terapii, a także w badaniu RAPID2 2009 po 24 tygodniach leczenia.

Po 24 tygodniach ciężkie infekcje odnotowano u 3% pacjentów z grupy CZP i u żadnego z grupy kontrolnej, natomiast po 52 tygodniach odsetki te wynosiły odpowiednio 4% i 1% (Tabela 44). Kumulacja wyników obu prac wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko ciężkich infekcji u pacjentów stosujących certolizumab pegol (RR = 4,97 [1,36; 18,13]). NNH wynosi 31,91 [20,41; 73,10], co oznacza, że stosując u 31 pacjentów certolizumab pegol zamiast placebo przez 24–52 tygodni, ciężka infekcja wystąpi dodatkowo u jednego z nich. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 21, Tabela 44).

Wykres 21.**Występowanie ciężkich infekcji dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)****Tabela 44.****Występowanie ciężkich infekcji dla porównania certolizumab pegol vs placebo**

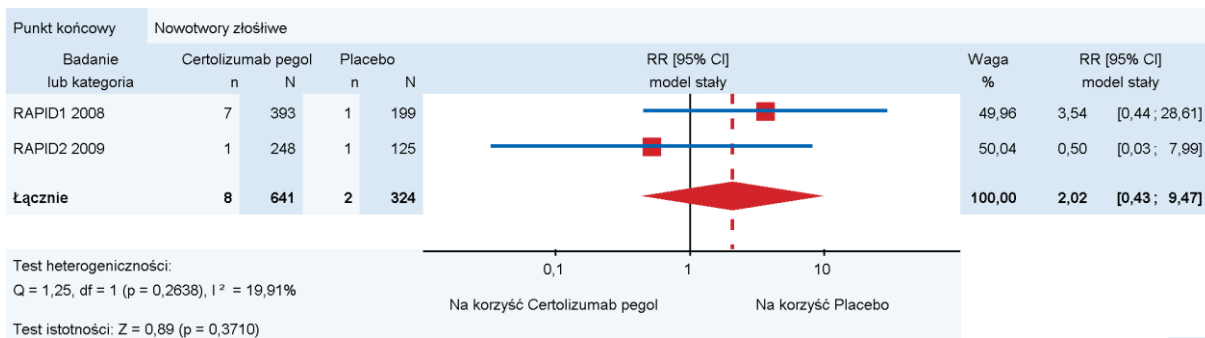
Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
RAPID1 2008	52 tyg. ^a	16/392 (4%)	2/199 (1%)	4,06 [0,94; 17,49]	0,03 [0,01; 0,05]	32,50 [18,26; 147,67]	bd
RAPID2 2009	24 tyg.	8/248 (3%)	0/125 (0%)	8,60 [0,50; 147,84]	0,03 [0,01; 0,06]	31,00 [17,39; 142,70]	bd
Metaanaliza	24–52 tyg.	24/640 (4%)	2/324 (<1%)	4,97 [1,36; 18,13]	0,03 [0,01; 0,05]	31,91 [20,41; 73,10]	ND

a) dane z raportu

6.3.7. Nowotwory złośliwe

Wystąpienie nowotworów złośliwych raportowano w obydwu pracach porównujących certolizumab pegol z placebo. W badaniu RAPID1 2008 dostępne były dane po 52 tygodniach, natomiast w badaniu RAPID2 2009 po 24 tygodniach.

Odsetek pacjentów z nowotworami był niski, zarówno w grupach certolizumabu pegol, jak również w grupach kontrolnych. W żadnym badaniu obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie (Tabela 45). Kumulacja wyników obu prac nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol a placebo w odniesieniu do częstości występowania nowotworów złośliwych (RR=2,02 [0,43; 9,47]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 22, Tabela 45).

Wykres 22.**Występowanie nowotworów złośliwych dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)****Tabela 45.****Występowanie nowotworów złośliwych dla porównania certolizumab pegol vs placebo**

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
RAPID1 2008	52 tyg.	7/393 (2%)	1/199 (1%)	3,54 [0,44; 28,61]	0,01 [-0,004; 0,03]	NS	bd
RAPID2 2009	24 tyg.	1/248 (<1%)	1/125 (1%)	0,50 [0,03; 7,99]	-0,004 [-0,02; 0,01]	NS	bd
Metaanaliza	24–52 tyg.	8/641 (1%)	2/324 (<1%)	2,02 [0,43; 9,47]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	ND

6.4. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa certolizumab pegol vs placebo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania certolizumab pegol z placebo (Tabela 46).

Tabela 46
Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania certolizumab pegol vs placebo

Punkt końcowy	Liczebność próby (liczba badań)	RR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	GRADE
Wycofanie z badania ogółem	965 (2)	0,39 [0,30; 0,52]	NNT = 1,99 [1,56; 2,75]	Średni
Wycofanie z badania z powodu AE	965 (2)	2,93 [1,15; 7,50]	NNH = 33,55 [19,70; 112,93]	Średni
AE ogółem	965 (2)	1,21 [1,08; 1,35]	NNH = 8,58 [5,52; 19,26]	Wysoki
Ciężkie AE	965 (2)	2,13 [1,23; 3,67]	NNH = 19,16 [11,81; 50,60]	Wysoki
Infekcje	965 (2)	1,56 [1,25; 1,94]	NNH = 7,44 [5,16; 13,32]	Wysoki
Ciężkie infekcje	965 (2)	4,97 [1,36; 18,13]	NNH = 31,91 [20,41; 73,10]	Średni
Nowotwory złośliwe	965 (2)	2,02 [0,43; 9,47]	NS	Średni

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ ADA VS PLC

Do analizy klinicznej włączono 7 randomizowanych badań klinicznych (Rozdz. 5.2.2) porównujących bezpośrednio adalimumab z placebo w skojarzeniu z metotreksatem (ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009) lub w monoterapii (van de Putte 2004, CHANGE 2008, AUGUST II 2011).. W badaniach analizowano wyniki w różnych okresach obserwacji (do 12 do 52 tygodni). W niniejszym opracowaniu przeprowadzono analizę w podgrupach ze względu na długość okresu obserwacji oraz terapię dodatkowe.

7.1. Analiza skuteczności

7.1.1. Śmiertelność

Zgony raportowano w 6 z 8 prac porównujących adalimumab z placebo. W badaniach dostępne były dane dla 12–52 tygodni obserwacji.

W badaniu Chen 2009 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. W żadnej pracy nie podano informacji o poziomie istotności różnicy pomiędzy grupami (Tabela 47), aczkolwiek analiza ilościowa nie wykazała znamiennej statystycznie wzrostu ryzyka zgonu. Kumulacja wyników 6 prac dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (24-52 tygodni) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy adalimumabem a placebo (RR = 1,32 [0,44; 3,93]). Nie stwierdzono również istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 23).

Wykres 23.

Występowanie zgonów dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

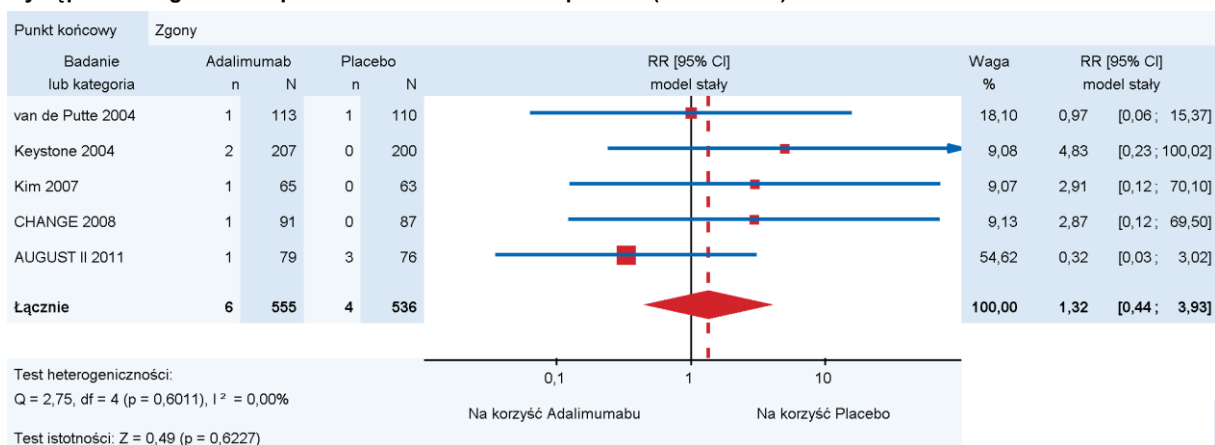


Tabela 47.
Występowanie zgonów dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
ADA vs PLC							
Van de Putte 2004	26 tyg.	1/113 (1%)	1/110 (1%)	0,97 [0,06; 15,37]	-0,00 [-0,02; 0,02]	NS	bd
CHANGE 2008	24 tyg.	1/91 (1%)	0/87 (0%)	2,87 [0,12; 69,50]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd
AUGUST II 2011	26 tyg.	1/79 (1%)	3/76 (4%)	0,32 [0,03; 3,02]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS	bd
ADA + MTX vs MTX + PLC							
Keystone 2004	52 tyg.	2/207 (1%)	0/200 (0%)	4,83 [0,23; 100,02]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	bd
Kim 2007	24 tyg.	1/65 (2%)	0/63 (0%)	2,91 [0,12; 70,10]	0,02 [-0,03; 0,06]	NS	bd
Chen 2009	12 tyg.	0/35 (0%)	0/12 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	NS	ND
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	24-52 tyg.	6/555 (1%)	4/536 (<1%)	1,32 [0,44; 3,93]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji i stosowania dodatkowych DMARD. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka zgonu dla żadnej z analizowanych podgrup (Tabela 48).

Tabela 48.
Występowanie zgonów dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	1	0/35 (0%)	0/12 (0%)	0 vs 0	ND
	24-26 tyg.	4	4/348 (1%)	4/336 (1%)	0,96 [0,28; 3,30]	0,6064
	52 tyg.	1	2/207 (1%)	0/200 (0%)	4,83 [0,44; 53,65]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	3	3/283 (1%)	4/273 (1%)	0,75 [0,19; 3,00]	0,5307
	TAK	2	3/272 (1%)	0/263 (0%)	3,87 [0,44; 34,38]	0,8204

7.1.2. Odpowiedź ACR20

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 oceniano we wszystkich pracach porównujących adalimumab z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 12 do 52 tygodni.

W 6 badaniach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść adalimumabu w porównaniu z placebo. Jedynie w 12-tygodniowym badaniu Chen 2009, przeprowadzonym na niewielkiej liczbie próbie (N = 47), nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a PLC (Tabela 49). Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (12-52 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (RB = 2,25 [1,71; 2,96]). NNT wynosi 3,11 [2,54; 4,02], co oznacza, że stosując u 4 pacjentów adalimumab zamiast placebo przez 12-52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź ACR20. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 24).

Wykres 24.
Uzyskanie ACR20 dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

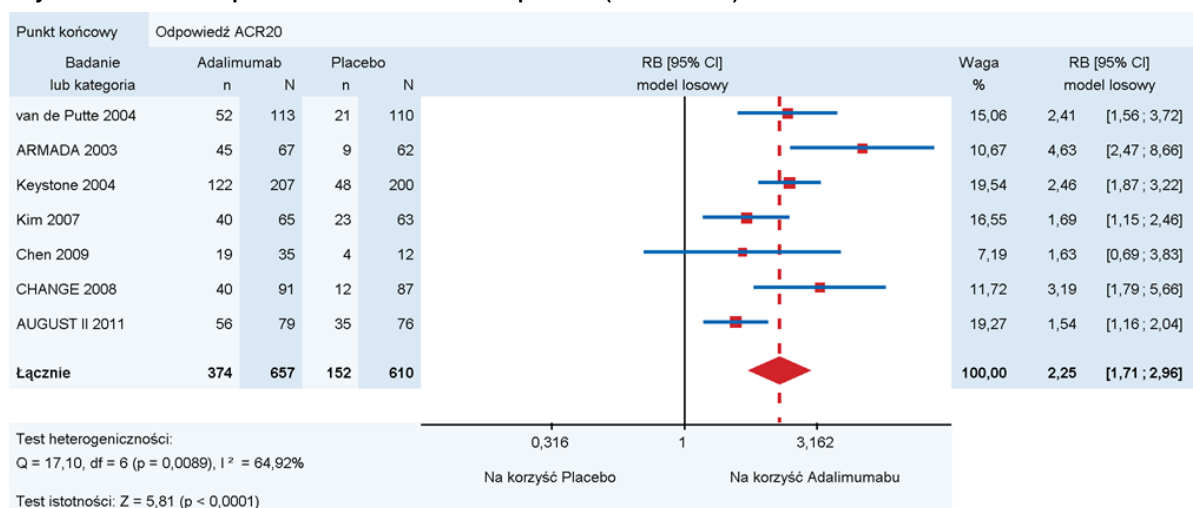


Tabela 49.
Uzyskanie ACR20 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ADA vs PLC							
van de Putte 2004	12 tyg.	51/113 (45%)	19/110 (17%)	2,61 [1,65; 4,13]	0,28 [0,16; 0,39]	3,59 [2,54; 6,14]	≤0,001
	26 tyg.	52/113 (46%)	21/110 (19%)	2,41 [1,56; 3,72]	0,27 [0,15; 0,39]	3,71 [2,58; 6,60]	≤0,001
CHANGE 2008	12 tyg.	39/91 (43%)	11/87 (13%)	3,39 [1,86; 6,18]	0,30 [0,18; 0,43]	3,31 [2,35; 5,59]	<0,05
	24 tyg.	40/91 (44%)	12/87 (14%)	3,19 [1,79; 5,66]	0,30 [0,18; 0,43]	3,32 [2,34; 5,66]	<0,0001

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
AUGUST II 2011	26 tyg.	56/79 (71%)	35/76 (46%)	1,54 [1,16; 2,04]	0,2 [0,10; 0,40]	4,03 [2,51; 10,20]	<0,05
ADA + MTX vs MTX + PLC							
ARMADA 2003	12 tyg.	44/67 (66%)	14/62 (23%)	2,91 [1,78; 4,76]	0,43 [0,28; 0,59]	2,32 [1,71; 3,61]	bd
	24 tyg.	45/67 (67%)	9/62 (15%)	4,63 [2,47; 8,66]	0,53 [0,38; 0,67]	1,90 [1,49; 2,60]	<0,001
Keystone 2004	12 tyg.	119/207 (57%)	48/200 (24%)	2,40 [1,82; 3,15]	0,33 [0,25; 0,42]	2,99 [2,36; 4,08]	≤0,001
	24 tyg.	131/207 (63%)	59/200 (30%)	2,15 [1,69; 2,72]	0,34 [0,25; 0,43]	2,96 [2,33; 4,05]	≤0,001
	52 tyg.	122/207 (59%)	48/200 (24%)	2,46 [1,87; 3,22]	0,35 [0,26; 0,44]	2,86 [2,28; 3,85]	≤0,001
Kim 2007	12 tyg.	37/65 (57%)	15/63 (24%)	2,39 [1,47; 3,90]	0,33 [0,17; 0,49]	3,02 [2,04; 5,84]	0,005
	24 tyg.	40/65 (62%)	23/63 (37%)	1,69 [1,15; 2,46]	0,25 [0,08; 0,42]	4,00 [2,39; 12,11]	<0,01
Chen 2009	12 tyg.	19/35 (54%)	4/12 (33%)	1,63 [0,69; 3,83]	0,21 [-0,10; 0,52]	NS	0,318
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12-52 tyg.	374/657 (57%)	152/610 (25%)	2,25 [1,71; 2,96]	0,32 [0,25; 0,39]	3,11 [2,54; 4,02]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji i stosowania dodatkowych DMARD. Adalimumab w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR20 zarówno po 12 tygodniach, jak również po 24-26 i 52 tygodniach. Istotnie statystycznie różnice na korzyść adalimumabu stwierdzono dla każdej z podgrup w zależności od stosowanej interwencji (adalimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX). Niemniej jednak w podgrupie pacjentów leczonych przez okres 24–26 tygodni oraz ze względu na rodzaj interwencji stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 50).

Tabela 50.
Uzyskanie ACR20 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	6	309/578 (53%)	111/534 (21%)	2,55 [2,13; 3,06]	0,7808
	24-26 tyg.	6	364/622 (59%)	159/598 (27%)	2,24 [1,70; 2,94]	0,0090
	52 tyg.	1	122/207 (59%)	48/200 (24%)	2,46 [1,87; 3,22]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	3	148/283 (52%)	68/273 (25%)	2,17 [1,38; 3,42]	0,0289
	TAK	4	226/374 (60%)	84/337 (25%)	2,35 [1,58; 3,50]	0,0371

7.1.3. Odpowiedź ACR50

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 oceniano we wszystkich pracach porównujących adalimumab z placebo w okresie obserwacji od 12 do 52 tygodni.

W 6 pracach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść adalimumabu. Natomiast w badaniu Chen 2009 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a PLC (Tabela 51). Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (12-52 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (RB = 3,69 [2,85; 4,79]). NNT wynosi 3,75 [3,23; 4,48], co oznacza, że stosując u 4 pacjentów adalimumab zamiast placebo przez 12-52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź ACR50. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Wykres 25.
Uzyskanie ACR50 dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

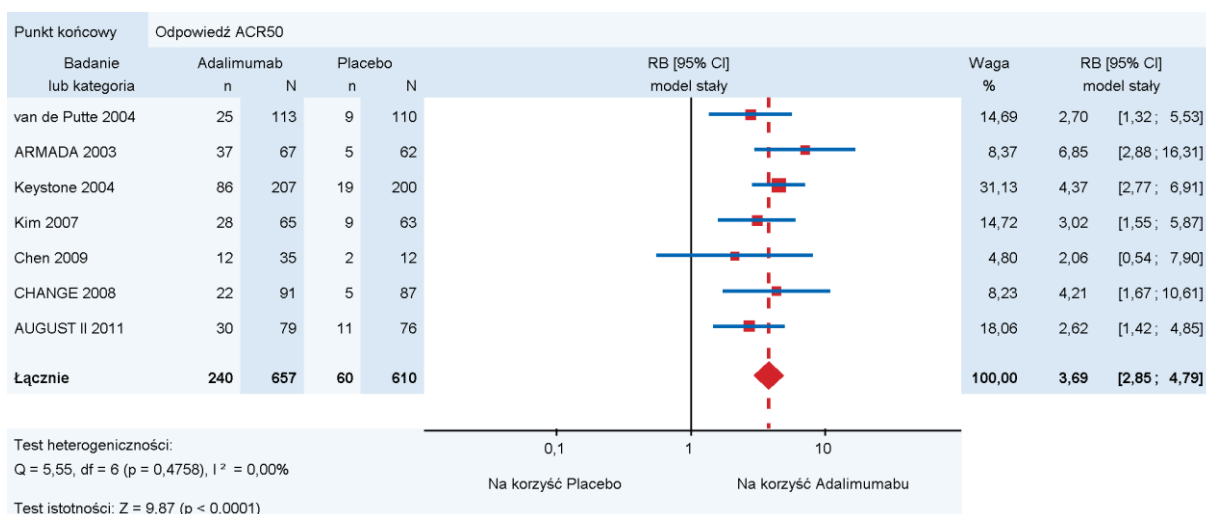


Tabela 51.
Uzyskanie ACR50 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT /NNH [95%CI]	p
ADA vs PLC							
van de Putte 2004	12 tyg.	26/113 (23%)	4/110 (4%)	6,33 [2,28; 17,54]	0,19 [0,11; 0,28]	5,16 [3,59; 9,21]	≤0,001
	26 tyg.	25/113 (22%)	9/110 (8%)	2,70 [1,32; 5,53]	0,14 [0,05; 0,23]	7,17 [4,32; 21,13]	≤0,01
CHANGE 2008	12 tyg.	19/91 (21%)	3/87 (3%)	6,05 [1,86; 19,74]	0,17 [0,08; 0,27]	5,74 [3,76; 12,13]	<0,05
	24 tyg.	22/91 (24%)	5/87 (6%)	4,21 [1,67; 10,61]	0,18 [0,08; 0,28]	5,43 [3,51; 11,96]	<0,05
AUGUST II 2011	26 tyg.	30/79 (38%)	11/76 (14%)	2,62 [1,42; 4,85]	0,24 [0,10; 0,37]	4,26 [2,72; 9,81]	<0,05
ADA + MTXvs MTX + PLC							
ARMADA 2003	12 tyg.	22/67 (33%)	6/62 (10%)	3,39 [1,47; 7,81]	0,23 [0,10; 0,37]	4,32 [2,73; 10,29]	bd
	24 tyg.	37/67 (55%)	5/62 (8%)	6,85 [2,88; 16,31]	0,47 [0,33; 0,61]	2,12 [1,64; 2,99]	<0,001
Keystone 2004	12 tyg.	61/207 (29%)	18/200 (9%)	3,27 [2,01; 5,34]	0,20 [0,13; 0,28]	4,89 [3,59; 7,63]	≤0,001
	24 tyg.	81/207 (39%)	19/200 (10%)	4,12 [2,60; 6,53]	0,30 [0,22; 0,37]	3,37 [2,67; 4,58]	≤0,001
	52 tyg.	86/207 (42%)	19/200 (10%)	4,37 [2,77; 6,91]	0,32 [0,24; 0,40]	3,12 [2,51; 4,13]	≤0,001
Kim 2007	12 tyg.	22/65 (34%)	5/63 (8%)	4,26 [1,72; 10,56]	0,26 [0,13; 0,39]	3,86 [2,55; 7,93]	0,002
	24 tyg.	28/65 (43%)	9/63 (14%)	3,02 [1,55; 5,87]	0,29 [0,14; 0,44]	3,47 [2,29; 7,16]	<0,001
Chen 2009	12 tyg.	12/35 (34%)	2/12 (17%)	2,06 [0,54; 7,90]	0,18 [-0,09; 0,44]	NS	0,302
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12-52 tyg.	240/657 (37%)	60/610 (10%)	3,69 [2,85; 4,79]	0,27 [0,22; 0,31]	3,75 [3,23; 4,48]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji i stosowania dodatkowych DMARD. Adalimumab w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR50 we wszystkich analizowanych subpopulacjach. Metaanaliza w warstwach wykazała brak heterogeniczności w każdej z podgrup (Wykres 25).

Tabela 52.
Uzyskanie ACR50 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	6	162/578 (28%)	38/534 (7%)	3,85 [2,77; 5,36]	0,7198
	24-26 tyg.	6	223/622 (36%)	58/598 (10%)	3,69 [2,83; 4,82]	0,4784
	52 tyg.	1	86/207 (42%)	19/200 (10%)	4,37 [2,77; 6,91]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	3	77/283 (27%)	25/273 (10%)	2,97 [1,96; 4,51]	0,6819
	TAK	4	163/374 (44%)	35/337 (10%)	4,20 [3,01; 5,86]	0,3506

7.1.4. Odpowiedź ACR70

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 oceniano we wszystkich pracach porównujących adalimumab z placebo w okresie obserwacji od 12 do 52 tygodni.

W 6 pracach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść adalimumabu. W badaniu Chen 2009 nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a PLC (Tabela 53). Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (12-52 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (RB = 4,74 [3,12; 7,20]). NNT wynosi 6,63 [5,42; 8,54] co oznacza, że stosując u 7 pacjentów adalimumab zamiast placebo przez 12-52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź ACR70. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.. (Wykres 26)

Wykres 26.
Uzyskanie ACR70 dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

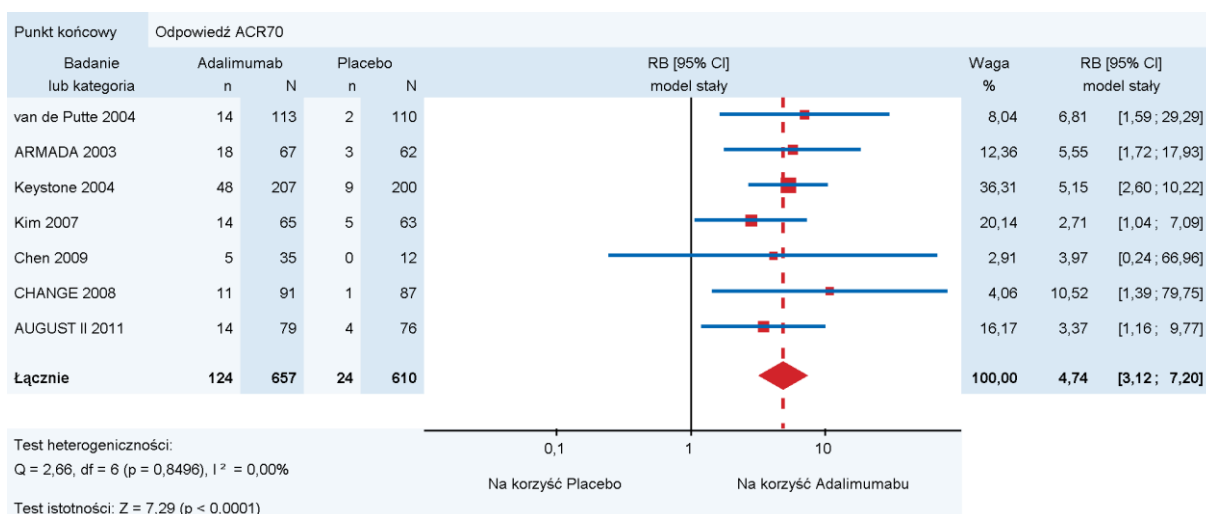


Tabela 53.
Uzyskanie ACR70 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ADA vs PLC							
van de Putte 2004	12 tyg.	10/113 (9%)	2/110 (2%)	4,87 [1,09; 21,71]	0,07 [0,01; 0,13]	14,22 [7,79; 81,30]	≤0,05
	26 tyg.	14/113 (12%)	2/110 (2%)	6,81 [1,59; 29,29]	0,11 [0,04; 0,17]	9,46 [5,83; 24,98]	≤0,01
CHANGE 2008	12 tyg.	15/91 (16%)	1/87 (1%)	14,34 [1,94; 106,26]	0,15 [0,07; 0,23]	6,52 [4,30; 13,53]	<0,05
	24 tyg.	11/91 (12%)	1/87 (1%)	10,52 [1,39; 79,75]	0,11 [0,04; 0,18]	9,14 [5,56; 25,80]	<0,05
AUGUST II 2011	26 tyg.	14/79 (18%)	4/76 (5%)	3,37 [1,16; 9,77]	0,12 [0,03; 0,22]	8,03 [4,49; 37,66]	<0,05
ADA + MTX vs MTX + PLC							
ARMADA 2003	12 tyg.	4/67 (6%)	3/62 (5%)	1,23 [0,29; 5,29]	0,01 [-0,07; 0,09]	NS	bd
	24 tyg.	18/67 (27%)	3/62 (5%)	5,55 [1,72; 17,93]	0,22 [0,10; 0,34]	4,54 [2,95; 9,86]	<0,001
Keystone 2004	12 tyg.	22/207 (11%)	5/200 (3%)	4,25 [1,64; 11,01]	0,08 [0,03; 0,13]	12,30 [7,78; 29,37]	≤0,001
	24 tyg.	43/207 (21%)	5/200 (3%)	8,31 [3,36; 20,55]	0,18 [0,12; 0,24]	5,47 [4,13; 8,11]	≤0,001
	52 tyg.	48/207 (23%)	9/200 (5%)	5,15 [2,60; 10,22]	0,19 [0,12; 0,25]	5,35 [3,98; 8,16]	≤0,001
Kim 2007	12 tyg.	6/65 (9%)	0/63 (0%)	12,61 [0,72; 219,20]	0,09 [0,02; 0,17]	10,83 [5,98; 57,95]	0,03
	24 tyg.	14/65 (22%)	5/63 (8%)	2,71 [1,04; 7,09]	0,14 [0,02; 0,26]	7,35 [3,90; 63,12]	<0,05
Chen 2009	12 tyg.	5/35 (14%)	0/12 (0%)	3,97 [0,24; 66,96]	0,14 [-0,01; 0,30]	NS	0,309
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12-52 tyg.	124/567 (22%)	24/610 (4%)	4,74 [13,12; 7,20]	0,15 [0,12; 0,18]	6,63 [5,42; 8,54]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji i stosowania dodatkowych DMARD, w której wykazano, że adalimumab w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR70 we wszystkich analizowanych podgrupach (Tabela 54).

Tabela 54.
Uzyskanie ACR70 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	6	62/578 (11%)	11/565(2%)	4,75 [2, 59; 8,71]	0,4189
	24-26 tyg.	6	114/622 (18%)	20/598 (3%)	5,47 [3,45; 8,67]	0,5282
	52 tyg.	1	48/207 (23%)	9/200 (5%)	5,15 [2,60; 10,22]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	3	39/283 (14%)	7/273 (3%)	5,37 [2,45; 11,78]	5318
	TAK	4	85/374 (23%)	17/337 (5%)	4,49 [2,74; 7,36]	0,7187

7.1.5. Zmiana wskaźnika DAS28

Zmianę wskaźnika aktywności choroby DAS28 oceniano tylko w badaniu van de Putte 2004 po 26 tygodniach obserwacji. Wyniki przedstawiono dla zmiany względnej oraz bezwzględnej.

W obu przypadkach deklarowano istotność statystyczną uzyskanych wyników. Również analiza ilościowa przeprowadzona na potrzeby przeglądu wykazała, że obserwowane pomiędzy grupami różnice były znamienne statystycznie (Tabela 55).

Tabela 55.
Zmiana wskaźnika DAS28 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ADA		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
van de Putte 2004 ^a	26 tyg.	113	-23,8 (bd)	110	-9,1 (bd)	-14,7 [-23,46; -5,94]	≤0,001
van de Putte 2004 ^b	26 tyg.	113	-1,7 (1,6)	110	-0,7 (1,3)	-1,0 [-1,38; -0,62]	≤0,001

a) względna zmiana wskaźnika DAS28, b) bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28.

7.1.6. Zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI

Bezwzględna zmiana wyniku HAQ-DI

Zmianę stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI w wartościach bezwzględnych oceniano w 6 z 7 prac porównujących adalimumab z placebo.

W badaniach dostępne były dane dla 12-52 tygodni obserwacji. We wszystkich pracach uzyskano istotną statystycznie poprawę na korzyść adalimumabu, z wyjątkiem badania CHANGE 2008, w którym autorzy pracy deklarowali brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 56). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (12-52 tygodni) wykazała

istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (WMD = -0,33 [-0,39; -0,26]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 27).

Wykres 27.
Bezwzględna zmiana wyniku HAQ-DI dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

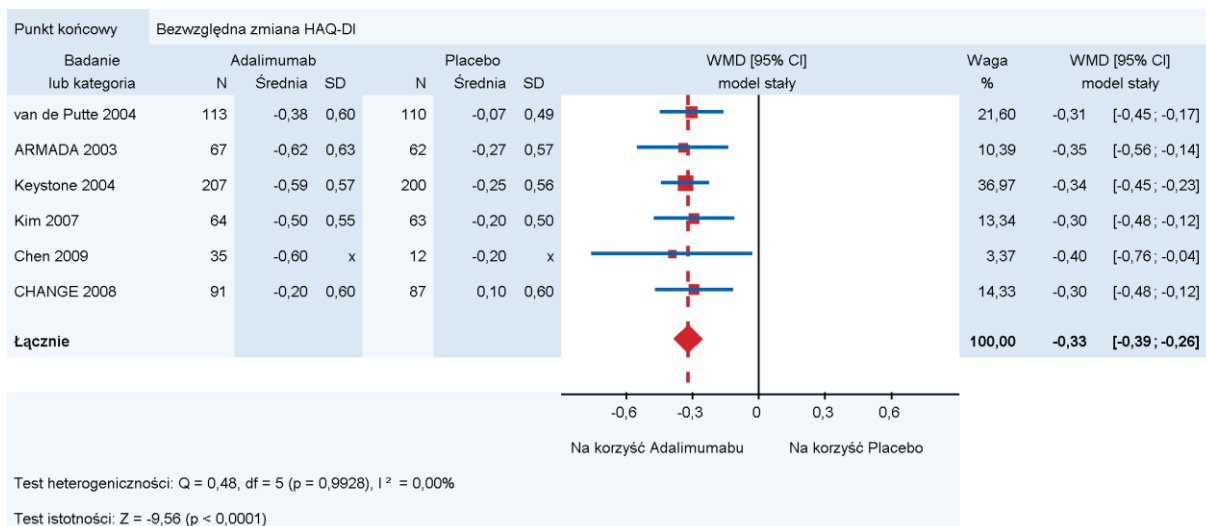


Tabela 56.
Bezwzględna zmiana HAQ-DI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ADA		PLC		MD / WMD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ADA vs PLC							
van de Putte 2004	26 tyg.	113	-0,38 (0,60)	110	-0,07 (0,49)	-0,31 [-0,45; -0,17]	≤0,001
CHANGE 2008	12 tyg.	91	-0,3 (0,6)	87	0,1 (0,6)	-0,40 [-0,58; -0,22]	NS
	24 tyg.	91	-0,2 (0,6)	87	0,1 (0,6)	-0,30 [-0,48; -0,12]	NS
ADA + MTX vs MTX + PLC							
ARMADA 2003	24 tyg.	67	-0,62 (-0,63)	62	-0,27 (0,57)	-0,35 [-0,56; -0,14]	<0,001
Keystone 2004	24 tyg.	207	-0,56 (0,52)	200	-0,24 (0,52)	-0,32 [-0,42; -0,22]	≤0,001
	52 tyg.	207	-0,59 (0,57)	200	-0,25 (0,56)	-0,34 [-0,45; -0,23]	≤0,001
Kim 2007	24 tyg.	64	-0,5 (0,55)	63	-0,2 (0,5)	-0,30 [-0,48; -0,12]	0,002
Chen 2009	12 tyg.	35	-0,6 (bd)	12	-0,2 (bd)	-0,40 [-0,76; -0,04]	0,031
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12-52 tyg.	577	ND	534	ND	-0,33 [-0,39; -0,26]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji i stosowania dodatkowych DMARD. Adalimumab w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejsza stopień niepełnosprawności mierzony kwestionariuszem HAQ-DI we wszystkich ocenianych subpopulacjach. (Tabela 57).

Tabela 57.
Bezwzględna zmiana wyniku HAQ-DI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	225 (2)	-0,40 [-0,56; -0,24]	<0,9999
	26-24 tyg.	1 064 (5)	-0,32 [-0,38; -0,25]	0,9963
	52 tyg.	407 (1)	-0,34 [-0,45; -0,23]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	401 (2)	-0,31 [-0,42; -0,19]	0,9313
	TAK	700 (4)	-0,34 [-0,42; -0,25]	0,9618

Względna zmiana wyniku HAQ-DI

Względną zmianę stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI w wartościach względnych oceniano w trzech z 7 prac porównujących adalimumab z placebo.

W badaniach dostępne były dane dla 24-52 tygodni obserwacji. We wszystkich pracach stwierdzono istotną statystycznie poprawę wyniku HAQ-DI na korzyść adalimumabu (Tabela 58). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (WMD = -23,46 [31,53; -15,39]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 28).

Wykres 28.

Względna zmiana wyniku HAQ-DI dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

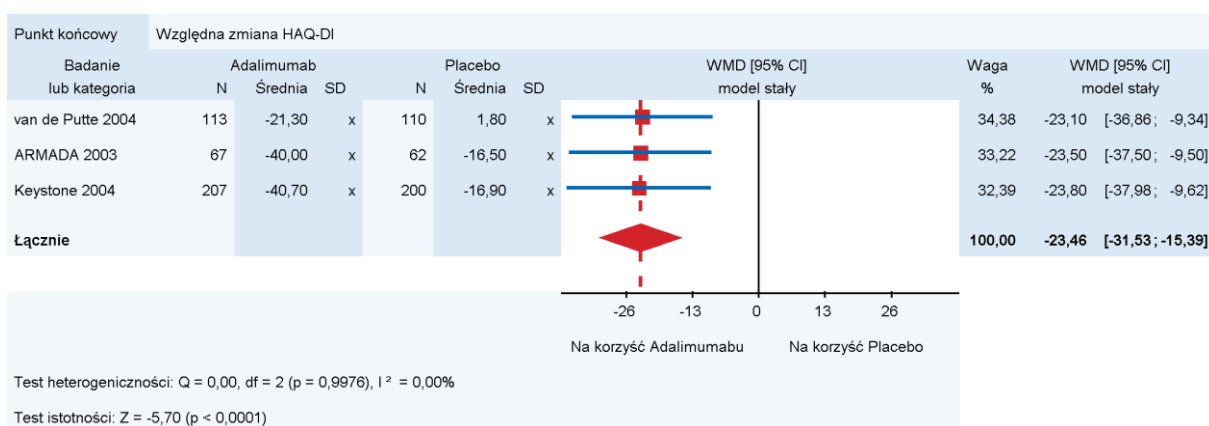


Tabela 58.

Względna zmiana wyniku HAQ-DI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ADA		PLC		MD / WMD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ADA vs PLC							
van de Putte 2004	26 tyg.	113	-21,3 (bd)	110	1,8 (bd)	-23,10 [-36,86; -9,34]	≤0,001
ADA + MTX vs MTX + PLC							
ARMADA 2003	24 tyg.	67	-40,0 (bd)	62	-16,5 (bd)	-23,50 [-37,50; -9,5]	<0,001
Keystone 2004	24 tyg.	207	-38,6 (bd)	200	-16,2 (bd)	-22,40 [-35,74; -9,06]	≤0,001
	52 tyg.	207	-40,7 (bd)	200	-16,9 (bd)	-23,80 [-37,98; -9,62]	≤0,001
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	24-52 tyg.	407	ND	372	ND	-23,46 [-31,53; -15,39]	ND

Analizę w podgrupach przeprowadzono w zależności od długości okresu obserwacji oraz stosowania dodatkowych DMARD. Adalimumab w porównaniu z placebo istotnie statystycznie poprawia wynik HAQ-DI zarówno po 24-26 tygodniach, jak również po 52 tygodniach obserwacji. Istotne statystycznie różnice na korzyść adalimumabu stwierdzono zarówno w podgrupie stosującej adalimumab w monoterapii, jak również w przypadku terapii dodanej do MTX (Tabela 59).

Tabela 59.
Względna zmiana wyniku HAQ-DI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	24-26 tyg.	759 (3)	-22,98 [-30,89; -15,08]	0,9936
	52 tyg.	407 (1)	-23,80 [-37,98; -9,62]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	223 (1)	-23,10 [-36,86; -9,34]	ND
	TAK	536 (2)	-23,65 [-33,61; -13,69]	0,9765

7.1.7. Zmiany radiologiczne

Ocenę zaawansowania zmian radiologicznych wg zmodyfikowanej skali Sharpa (mTSS) analizowano w pracy Keystone 2004 po 24 i 52 tygodniach leczenia.

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania wskazały na znamienne statystycznie przewagę adalimumabu nad placebo. Podobnie analiza ilościowa przeprowadzona na potrzeby przeglądu wykazała, że obserwowane pomiędzy grupami różnice są znamienne statystycznie na korzyść adalimumabu (Tabela 60).

Tabela 60.
Bezwzględna zmiana mTSS dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ADA		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
Keystone 2004	24 tyg.	207	0,3 (bd)	200	1,3 (bd)	-1,00 [-1,60; -0,40]	≤0,001
	52 tyg.	207	0,1 (4,8)	200	2,7 (6,8)	-2,60 [-3,75; -1,45]	≤0,001

7.1.8. Liczba tkliwych stawów

Bezwzględna zmiana liczby tkliwych stawów

Bezwzględną zmianę liczby tkliwych stawów (TJC) oceniano w 5 z 7 prac porównujących adalimumab z placebo w okresie obserwacji od 12 do 52 tygodni.

We wszystkich badaniach stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść adalimumabu (Tabela 61). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu odnośnie bezwzględnej zmiany liczby tkliwych stawów (WMD = -7,74 [-9,37; -6,12]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 29).

Wykres 29.
Bezwzględna zmiana TJC dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

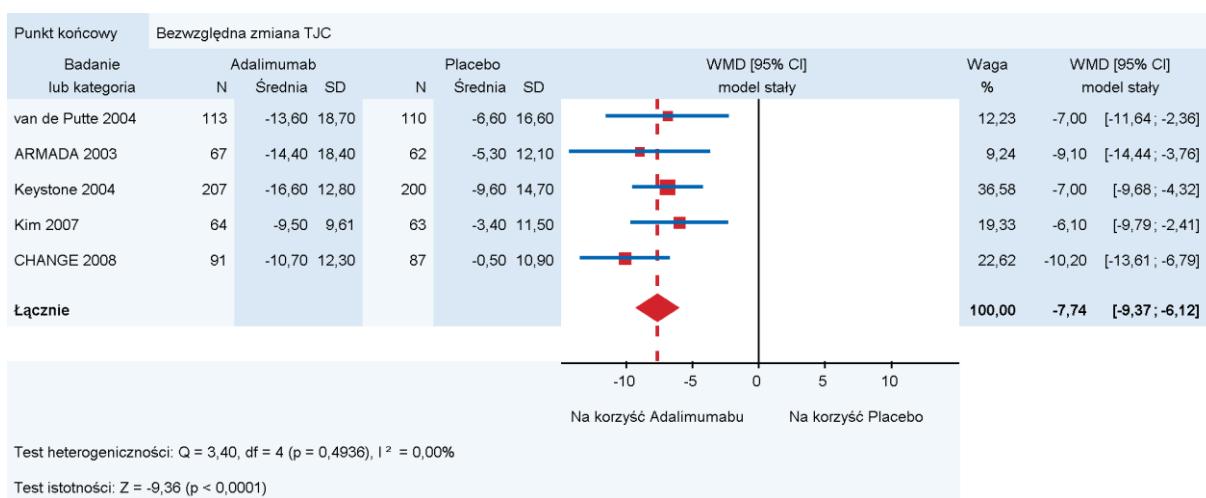


Tabela 61.
Bezwzględna zmiana TJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ADA		PLC		MD / WMD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ADA vs PLC							
van de Putte 2004	26 tyg.	113	-13,6 (18,7)	110	-6,6 (16,6)	-7,00 [-11,65; -2,36]	≤0,001
CHANGE 2008	12 tyg.	91	-11,2 (12,2)	87	-0,6 (10,6)	-10,60 [-13,95; -7,25]	<0,05
	24 tyg.	91	-10,7 (12,3)	87	-0,5 (10,9)	-10,20 [-13,61; -6,79]	<0,05
ADA + MTX vs MTX + PLC							
ARMADA 2003	24 tyg.	67	-14,4 (18,4)	62	-5,3 (12,1)	-9,10 [-14,44; -3,76]	<0,001
Keystone 2004	24 tyg.	207	-15,4 (12,3)	200	-9,3 (14,4)	-6,10 [-8,71; -3,49]	≤0,001
	52 tyg.	207	-16,6 (12,8)	200	-9,6 (14,7)	-7,00 [-9,68; -4,32]	≤0,001
Kim 2007	24 tyg.	64	-9,5 (9,61)	63	-3,4 (11,50)	-6,10 [-9,79; -2,41]	0,002
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	24–52 tyg.	522	ND	542	ND	-7,74 [-9,37; -6,12]	ND

Analizę w podgrupach przeprowadzono w zależności od długości okresu obserwacji oraz stosowania dodatkowych DMARD. Stwierdzono istotne statystycznie różnice odnośnie zmiany TJC na korzyść adalimumabu w porównaniu z placebo we wszystkich analizowanych okresach obserwacji oraz dla obu stosowanych schematów terapeutycznych (adalimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX; Tabela 62).

Tabela 62.
Bezwzględna zmiana TJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	178 (1)	-10,60 [-13,95; -7,25]	ND
	24-26 tyg.	1 064 (5)	-7,39 [-8,99; -5,78]	0,3497
	52 tyg.	407 (1)	-7,00 [-9,68; -4,32]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	401 (2)	-9,08 [-11,82; -6,33]	0,276
	TAK	663 (3)	-7,03 [-9,04; -5,02]	0,6628

Względna zmiana liczby tkliwych stawów

Względną zmianę liczby tkliwych stawów (TJC) oceniano w 3 z 7 prac porównujących adalimumab z placebo w okresie obserwacji od 24 do 52 tygodni.

We wszystkich badaniach stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść adalimumabu (Tabela 63). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu odnośnie względnej zmiany TJC (WMD = -28,53 [-38,38, -18,68]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 30).

Wykres 30.
Względna zmiana TJC dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

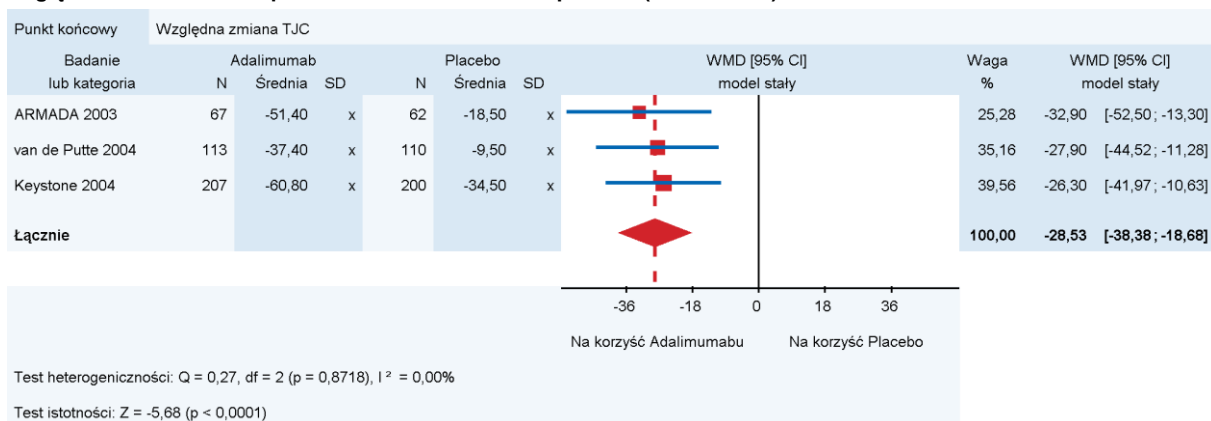


Tabela 63.
Względna zmiana TJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ADA		PLC		MD / WMD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ADA vs PLC							
van de Putte 2004	26 tyg.	113	-37,4 (bd)	110	-9,5 (bd)	-27,90 [-44,52; -11,28]	≤0,001
ADA + MTX vs MTX + PLC							
ARMADA 2003	24 tyg.	67	-51,4 (bd)	62	-18,5 (bd)	-32,90 [-52,50, -13,3]	<0,001
Keystone 2004	24 tyg.	207	-56,4 (bd)	200	-33,1 (bd)	-23,30 [-37,18; -9,42]	≤0,001
	52 tyg.	207	-60,8 (bd)	200	-34,5 (bd)	-26,30 [-41,97; -10,63]	≤0,001
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	24–52 tyg.	387	ND	372	ND	-28,53 [-38,38, -18,68]	ND

Analizę w podgrupach przeprowadzono w zależności od długości okresu obserwacji oraz stosowania dodatkowych DMARD. Stwierdzono istotne statystycznie różnice odnośnie względnej zmiany TJC na korzyść adalimumabu w obu analizowanych okresach obserwacji oraz dla obu stosowanych schematów terapeutycznych (adalimumab w monoterapii oraz adalimumab z MTX; Tabela 64).

Tabela 64.
Względna zmiana TJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%CI] ^a	TH
Długość okresu obserwacji	24-26 tyg.	759 (3)	-26,95 [-36,31; -17,59]	0,7289
	52 tyg.	407 (1)	-26,30 [-41,97; -10,63]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	223 (1)	-27,90 [-44,52; -11,28]	ND
	TAK	536 (2)	-28,87 [-41,11, -16,64]	0,6061

7.1.9. Liczba obrzękniętych stawów

Bezwzględna zmiana liczby obrzękniętych stawów

Bezwzględną zmianę liczby obrzękniętych stawów (SJC) oceniano w 6 z 7 prac porównujących adalimumab z placebo w okresie obserwacji od 12 do 52 tygodni.

We wszystkich badaniach stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść adalimumabu (Tabela 65). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (12-52 tygodnie)

wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu odnośnie bezwzględnej zmiany liczby SJC (WMD = -6,35 [-7,44, -5,26]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 31).

Wykres 31.
Bezwzględna zmiana SJC dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

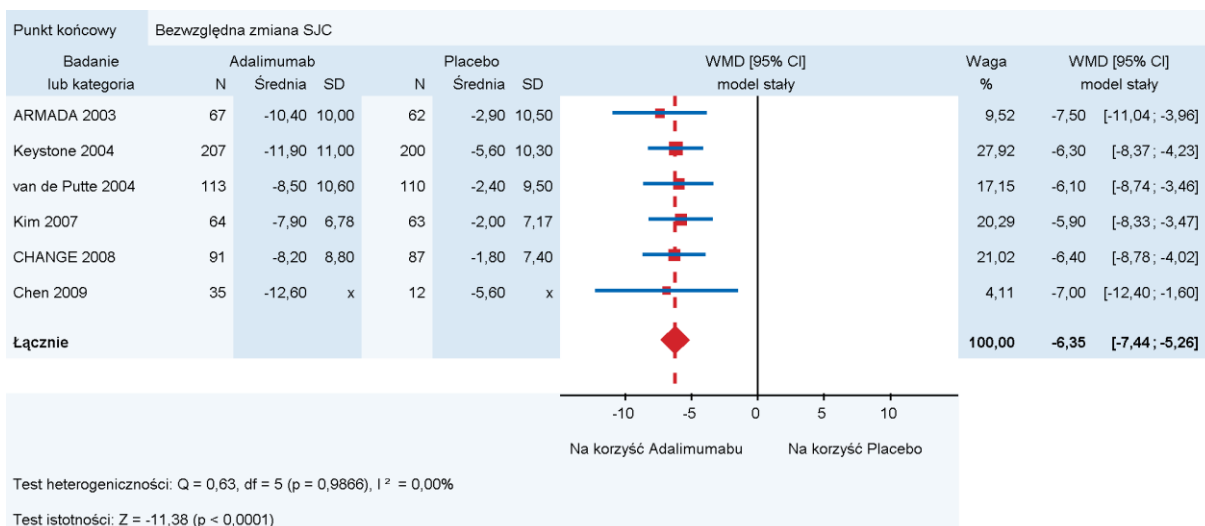


Tabela 65.
Bezwzględna zmiana SJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ADA		PLC		MD / WMD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ADA vs PLC							
van de Putte 2004	26 tyg.	113	-8,5 (10,6)	110	-2,4 (9,5)	-6,10 [-8,74; -3,46]	≤0,001
CHANGE 2008	12 tyg.	91	-8,1 (9,3)	87	-1,6 (7,2)	-6,50 [-8,94; -4,06]	<0,05
	24 tyg.	91	-8,2 (8,8)	87	-1,8 (7,4)	-6,4 [-8,78; -4,02]	<0,05
ADA + MTX +MTX +PLC							
ARMADA 2003	24 tyg.	67	-10,4 (10,0)	62	-2,9 (10,5)	-7,50 [-11,04; -3,96]	<0,001
Keystone 2004	24 tyg.	207	-11,1 (9,7)	200	-5,9 (10,6)	-5,20 [-7,18; -3,22]	≤0,001
	52 tyg.	207	-11,9 (11,0)	200	-5,6 (10,3)	-6,30 [-8,37; -4,23]	≤0,001
Kim 2007	24 tyg.	64	-7,9 (6,78)	63	-2,0 (7,17)	-5,9 [-8,33; -3,47]	<0,001
Chen 2009	12 tyg.	35	-12,6 (bd)	12	-5,6 (bd)	-7,00 [-12,40; -1,60]	0,011
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12–52 tyg.	577	ND	534	ND	-6,35 [-7,44, -5,26]	ND

Analizę w podgrupach przeprowadzono w zależności od długości okresu obserwacji oraz stosowania dodatkowych DMARD. Stwierdzono istotne statystycznie różnice odnośnie bezwzględnej zmiany SJC na korzyść adalimumabu we wszystkich analizowanych subpopulacjach (Tabela 66).

Tabela 66.
Bezwzględna zmiana SJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%CI] ^a	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	225 (2)	-6,58 [-8,81; -4,36]	0,8685
	24-26 tyg.	1 064 (5)	-5,98 [-7,08; -4,88]	0,8379
	52 tyg.	407 (1)	-6,30 [-8,37; -4,23]	x
Stosowanie dodatkowych DMARD	ADA	401 (2)	-6,27 [-8,03; -4,50]	0,8687
	ADA + MTX	710 (4)	-6,40 [-7,79; -5,01]	0,8989

Względna zmiana liczby obrzękniętych stawów

Względną zmianę liczby obrzękniętych stawów (SJC) oceniano w 3 z 7 prac porównujących adalimumab z placebo w okresie obserwacji od 24 do 52 tygodni.

We wszystkich badaniach stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść adalimumabu (Tabela 67). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu odnośnie względnej zmiany SJC (WMD = -33,27 [-44,85, -21,70]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 32).

Wykres 32.
Względna zmiana SJC dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

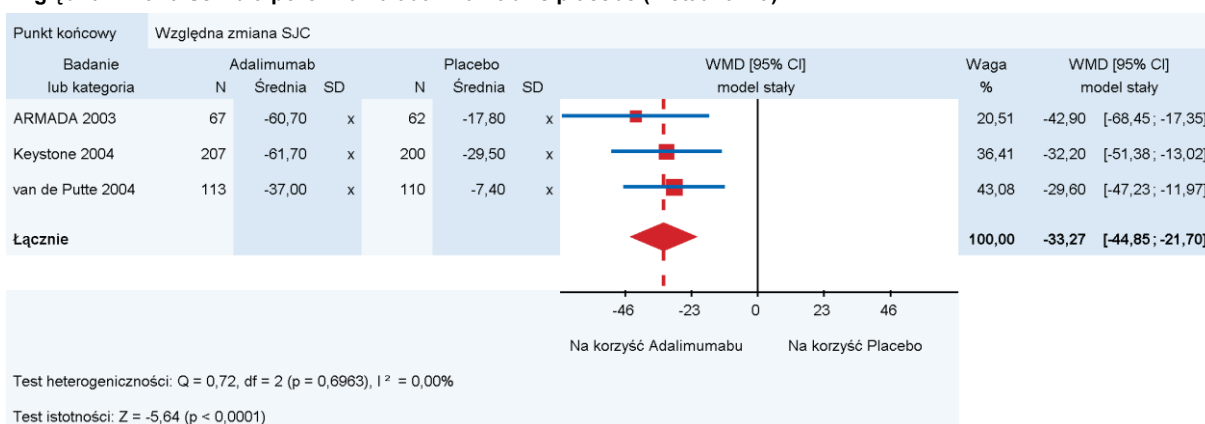


Tabela 67.
Względna zmiana SJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ADA		PLC		MD / WMD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ADA vs PLC							
van de Putte 2004	26 tyg.	113	-37,0 (bd)	110	-7,4 (bd)	-29,60 [-47,23; -11,97]	≤0,001
ADA + MTX vs MTX + PLC							
ARMADA 2003	24 tyg.	67	-60,7 (bd)	62	-17,8 (bd)	-42,90 [-68,45; -17,35]	<0,001
Keystone 2004	24 tyg.	207	-57,5 (bd)	200	-31,1 (bd)	-26,40 [-42,12; -10,68]	≤0,001
	52 tyg.	207	-61,7 (bd)	200	-29,5 (bd)	-32,20 [-51,38; -13,02]	≤0,001
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	24–52 tyg.	387	ND	372	ND	-33,27 [-44,85; -21,70]	ND

Analizę w podgrupach przeprowadzono w zależności od długości okresu obserwacji oraz stosowania dodatkowych DMARD. Stwierdzono istotne statystycznie różnice odnośnie względnej zmiany SJC na korzyść adalimumabu we wszystkich analizowanych subpopulacjach (Tabela 68).

Tabela 68.
Względna zmiana SJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%CI] ^a	TH
Długość okresu obserwacji	24-26 tyg.	759 (3)	-30,44 [-41,11; -19,78]	0,5555
	52 tyg.	407 (1)	-32,20 [-51,38; -13,02]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	223 (1)	-29,60 [-47,23; -11,97]	ND
	TAK	536 (2)	-36,06 [-51,40; -20,72]	0,5116

7.1.10. Ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta

Bezwzględna zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia przez pacjenta

Bezwzględną zmianę ogólnej oceny stanu zdrowia dokonywanej przez pacjenta (PGA) za pomocą skali VAS analizowano w 6 z 7 prac porównujących adalimumab z placebo w okresie obserwacji od 12 do 52 tygodni.

We wszystkich badaniach stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść adalimumabu w porównaniu z placebo (Tabela 69). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (12-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (WMD = -17,50 [-20,79, -14,20]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 33).

Wykres 33.
Bezwzględna zmiana PGA dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

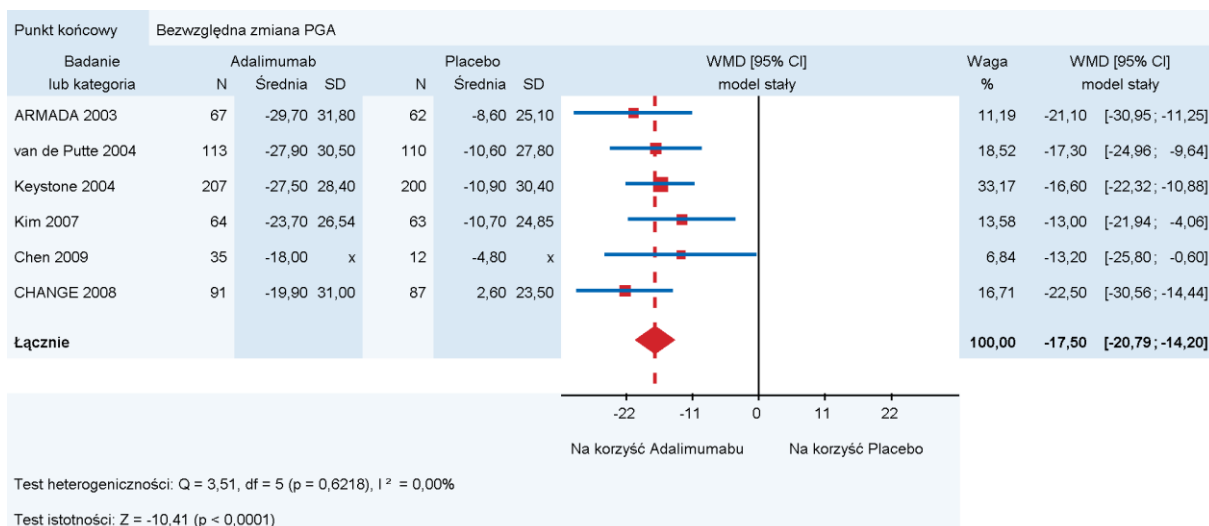


Tabela 69.
Bezwzględna zmiana PGA dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ADA		PLC		MD / WMD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ADA vs PLC							
van de Putte 2004	26 tyg.	113	-27,9 (30,5)	110	-10,6 (27,8)	-17,30 [-24,96; -9,64]	≤0,001
CHANGE 2008	12 tyg.	91	-19,1 (29,0)	87	2,1 (21,8)	-21,20 [-28,72; -13,68]	<0,05
	24 tyg.	91	-19,9 (31,0)	87	2,6 (23,5)	-22,50 [-30,56; -14,44]	<0,05
ADA + MTX vs MTX + PLC							
ARMADA 2003	24 tyg.	67	-29,7 (31,8)	62	-8,6 (25,1)	-21,10 [-30,95; -11,25]	<0,001
Keystone 2004	24 tyg.	207	-27,2 (26,9)	200	-11,4 (28,1)	-15,80 [-21,15; -10,45]	≤0,001
	52 tyg.	207	-27,5 (28,4)	200	-10,9 (30,4)	-16,60 [-22,32; -10,88]	≤0,001
Kim 2007	24 tyg.	64	-23,7 (26,54)	63	-10,7 (24,85)	-13,00 [-21,94; -4,06]	0,004
Chen 2009	12 tyg.	35	-18,0 (bd)	12	-4,8 (bd)	-13,20 [-25,80; -0,60]	0,04

Badanie	FU	ADA		PLC		MD / WMD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12–52 tyg.	577	ND	534	ND	-17,50 [-20,79, -14,20]	ND

Analizę w podgrupach przeprowadzono w zależności od długości okresu obserwacji oraz stosowania dodatkowych DMARD. Stwierdzono istotne statystycznie różnice odnośnie zmiany oceny stanu zdrowia dokonywanej przez pacjenta na korzyść adalimumabu we wszystkich analizowanych subpopulacjach (Tabela 70).

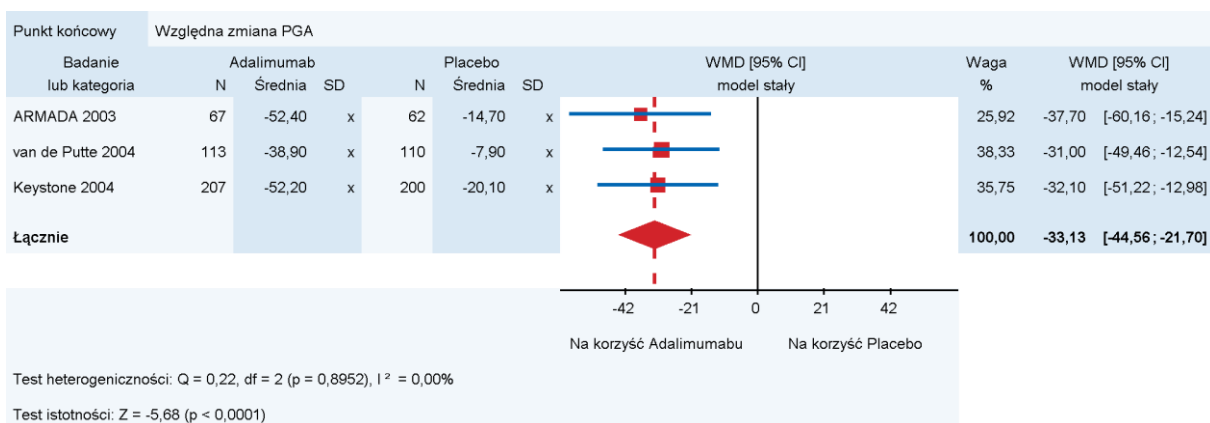
Tabela 70.
Bezwzględna zmiana PGA dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%CI] ^a	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	225 (2)	-19,01 [-25,55, -12,65]	0,2851
	24-26 tyg.	1 064 (5)	-17,44 [-20,77; -14,12]	0,5003
	52 tyg.	407 (1)	-16,60 [-22,32; -10,88]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	401 (2)	-19,77 [-25,32; -14,22]	0,3592
	TAK	710 (4)	-16,26 [-20,36; -12,17]	0,6417

Względna zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia przez pacjenta

Względną zmianę ogólnej oceny stanu zdrowia dokonywanej przez pacjenta za pomocą skali VAS oceniano w 3 z 7 prac porównujących adalimumab z placebo. Dane dostępne były dla okresu obserwacji od 24 do 52 tygodni.

We wszystkich badaniach stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść adalimumabu (Tabela 71). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (WMD = -33,13 [-44,56, -21,70]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 34).

Wykres 34.**Względna zmiana PGA dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)****Tabela 71.****Względna zmiana PGA dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)**

Badanie	FU	ADA		PLC		MD / WMD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ADA vs PLC							
van de Putte 2004	26 tyg.	113	-38,9 (bd)	110	-7,9 (bd)	-31,00 [-49,46; -12,54]	≤0,001
ADA + MTX vs MTX + PLC							
ARMADA 2003	24 tyg.	67	-52,4 (bd)	62	-14,7 (bd)	-37,70 [-60,16; -15,24]	<0,001
Keystone 2004	24 tyg.	207	-51,6 (bd)	200	-21,0 (bd)	-30,60 [-48,83; -12,37]	≤0,001
	52 tyg.	207	-52,2 (bd)	200	-20,1 (bd)	-32,10 [-51,22; -12,98]	≤0,001
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	24–52 tyg.	387	ND	372	ND	-33,13 [-44,56; -21,70]	ND

Analizę w podgrupach przeprowadzono w zależności od długości okresu obserwacji oraz stosowania dodatkowych DMARD. Stwierdzono istotne statystycznie różnice odnośnie względnej zmiany ogólnej oceny stanu zdrowia dokonywanej przez pacjenta na korzyść adalimumabu we wszystkich analizowanych subpopulacjach (Tabela 72).

Tabela 72.

Względna zmiana PGA dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%CI] ^a	TH
Długość okresu obserwacji	24-26 tyg.	759 (3)	-32,52 [-43,76; -21,29]	0,8724
	52 tyg.	407(1)	-32,10 [-51,22; -12,98]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	223 (1)	-31,00 [-49,46; -12,54]	ND
	TAK	536 (2)	-34,45 [-49,01; -19,90]	0,7098

7.1.11. Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności

Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności raportowano w 4 z 7 prac porównujących adalimumab z placebo. Dane dostępne były dla okresu od 24 do 52 tygodni obserwacji.

W żadnym badaniu nie podano informacji o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami. W pracy Kim 2007 w żadnej z grup nie raportowano wycofania z badania z powodu braku skuteczności, natomiast w pozostałych badaniach odsetek pacjentów utraconych z powodu braku skuteczności terapii był niższy w grupach adalimumabu (Tabela 73).

Kumulacja wyników 3 prac dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (26-52 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (RR = 0,32 [0,22; 0,46]). NNT wynosi 6,35 [4,93; 8,93] co oznacza, że stosując u 7 pacjentów adalimumab zamiast placebo przez 24-52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wycofania z badania z powodu braku skuteczności. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 35).

Wykres 35.

Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

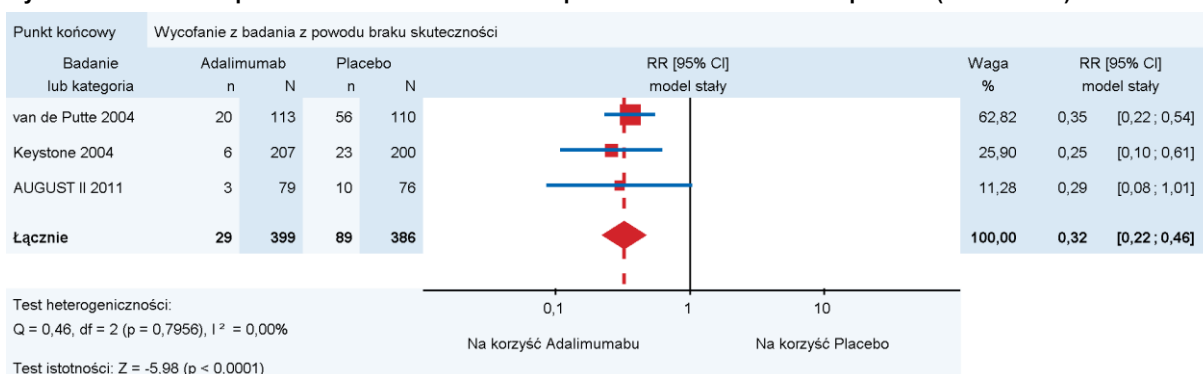


Tabela 73.

Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT /NNH [95%CI]	p
---------	----	-----------	-----------	------------	------------	------------------	---

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT /NNH [95%CI]	p
ADA vs PLC							
Van de Putte 2004	26 tyg.	20/113 (18%)	56/110 (51%)	0,35 [0,22; 0,54]	-0,33 [-0,45; -0,22]	3,01 [2,23; 4,65]	bd
AUGUST II 2011	26 tyg.	3/79 (4%)	10/76 (13%)	0,29 [0,08; 1,01]	-0,09 [-0,18; -0,01]	10,68 [5,54; 149,22]	bd
ADA + MTX vs MTX + PLC							
Keystone 2004	52 tyg.	6/207 (3%)	23/200 (12%)	0,2 [0,10; 0,61]	-0,09 [-0,14; -0,04]	11,63 [7,36; 27,59]	bd
Kim 2007	24 tyg.	0/65 (0%)	0/63 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	NS	bd
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	24–52 tyg.	29/399 (7%)	89/386 (23%)	0,32 [0,22; 0,46]	-0,1 [-0,20; -0,11]	6,35 [4,93; 8,93]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji i stosowania dodatkowych DMARD. Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść adalimumabu odnośnie ryzyka wycofania z badania we wszystkich z analizowanych subpopulacjach (Tabela 74).

Tabela 74.

Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	24-26 tyg.	2	23/192 (12%)	66/186 (35%)	0,34 [0,23; 0,52]	0,7820
	52 tyg.	1	6/207 (3%)	23/200 (12%)	0,25 [0,10; 0,61]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	2	23/192 (12%)	66/186 (35%)	0,34 [0,23; 0,52]	0,7820
	TAK	1	6/207 (3%)	23/200 (12%)	0,25 [0,10; 0,61]	ND

7.1.12. Podsumowanie wyników analizy skuteczności adalimumab vs placebo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania adalimumabu z placebo (Tabela 75).

Tabela 75.
Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo

Punkt końcowy	N (liczba RCT)	RR / RB / WMD / MD [95%CI]	NNT [95%CI]	GRADE
Punkty końcowe dichotomiczne				
Śmiertelność	1 091 (5)	RR = 1,32 [0,44; 3,93]	NS	Niski
Odpowiedź ACR20	1 267 (7)	RB = 2,25 [1,71; 2,96]	3,11 [2,54; 4,02]	Niski
Odpowiedź ACR50	1 267 (7)	RB = 3,69 [2,85; 4,79]	3,75 [3,23; 4,48]	Średni
Odpowiedź ACR70	1 267 (7)	RB = 4,74 [3,12; 7,20]	6,63 [5,42; 8,54]	Średni
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	785 (3)	RR = 0,32 [0,22; 0,46]	6,35 [4,93; 8,93]	Średni
Punkty końcowe mierzalne				
Względna zmiana wskaźnika DAS28	223 (1)	MD = -14,7 [-23,46; -5,94]	x	Wysoki
Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28	223 (1)	MD = -1,0 [-1,38; -0,62]	x	Średni
Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	1 111 (6)	WMD = -0,33 [-0,39; -0,26]	x	Średni
Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	659 (3)	WMD = -23,46 [-31,53; -15,39]	x	Średni
Zmiany radiologiczne (zmiana mTSS)	407 (1)	MD = -2,60 [-3,75; -1,45]	x	Średni
Bezwzględna zmiana TJC	1 064 (5)	WMD = -7,74 [-9,37; -6,12]	x	Średni
Względna zmiana TJC	759 (3)	WMD = -28,53 [-38,38; -18,68]	x	Średni
Bezwzględna zmiana SJC	1 111 (6)	WMD = -6,35 [-7,44; -5,26]	x	Średni
Względna zmiana SJC	759 (3)	WMD = -33,27 [-44,85; -21,70]	x	Średni
Bezwzględna zmiana PGA	1 111 (6)	WMD = -17,50 [-20,79; -14,20]	x	Średni
Względna zmiana PGA	759 (3)	WMD = -33,13 [-44,56; -21,70]	x	Średni

7.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania ADA vs PLC

7.2.1. Wycofanie z badania ogółem

Wycofanie z badania bez względu na przyczynę raportowano w 5 z 7 prac porównujących adalimumab z placebo. Dane dostępne były dla okresu obserwacji od 24 do 52 tygodni.

W pracach nie podano poziomu istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami (Tabela 76). Analiza ilościowa w ramach niniejszego opracowania wykazała, że w jednym z 7 analizowanych badań (van de Putte 2004) występuje statystycznie istotna różnica na korzyść adalimumabu, natomiast w czterech pozostałych pracach różnica pomiędzy grupami jest nieistotna statystycznie (Tabela 76).

Kumulacja wyników 5 prac dla okresu obserwacji od 24 do 52 nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami względem wycofania z badania ogółem (RR = 0,82 [0,51; 1,31]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, która może wynikać z różnic w długości okresu obserwacji lub stosowaniu dodatkowych DMARD (Wykres 36).

Wykres 36.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

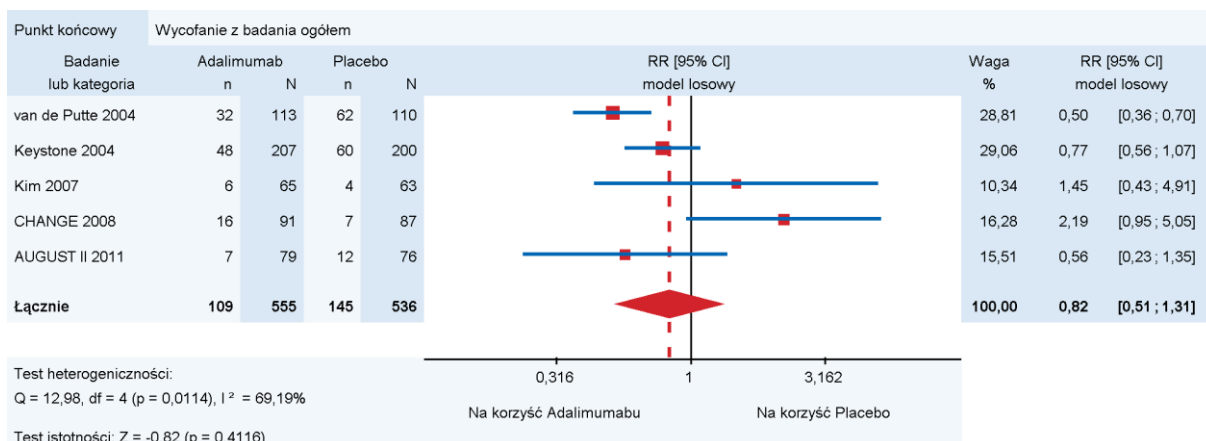


Tabela 76.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ADA vs PLC							
Van de Putte 2004	26 tyg.	32/113 (28%)	62/110 (56%)	0,50 [0,36; 0,70]	-0,28 [-0,40; -0,16]	3,57 [2,47; 6,41]	bd
CHANGE 2008	24 tyg.	16/91 (18%)	7/87 (8%)	2,19 [0,95; 5,05]	0,10 [-0,002; 0,19]	NS	bd
AUGUST II 2011	26 tyg.	7/79 (9%)	12/76 (16%)	0,56 [0,23; 1,35]	-0,07 [-0,17; 0,03]	NS	bd

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ADA + MTX vs MTX + PLC							
Keystone 2004	52 tyg.	48/207 (23%)	60/200 (30%)	0,7 [0,56; 1,07]	-0,07 [-0,15; 0,02]	NS	bd
Kim 2007	24 tyg.	6/65 (9%)	4/63 (6%)	1,45 [0,43; 4,91]	0,03 [-0,06; 0,12]	NS	bd
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	24–52 tyg.	109/555	145/536	0,82 [0,51; 1,31]	-0,05 [-0,17; 0,06]	NS	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji, stosowania dodatkowych DMARD oraz długości trwania choroby. W żadnej z podgrup nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (Tabela 77).

Tabela 77.

Wycofanie z badania ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

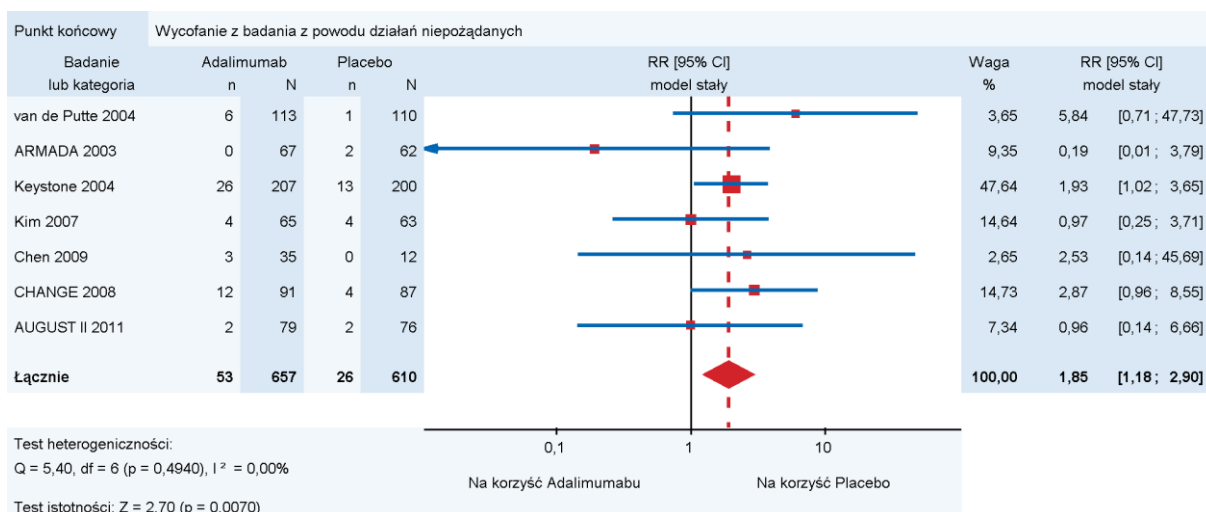
Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	24-26 tyg.	4	61/348 (18%)	85/336 (25%)	0,90 [0,42; 1,95]	0,0061
	52 tyg.	1	48/207 (23%)	60/200 (30%)	0,77 [0,56; 1,07]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	3	55/283 (19%)	81/273 (30%)	9,81 [0,33; 1,98]	0,0053
	TAK	2	54/272 (20%)	64/263 (24%)	0,82 [0,60; 1,12]	0,3244

7.2.2. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych raportowano we wszystkich 7 pracach porównujących adalimumab z placebo. Dane dostępne były dla okresu obserwacji od 12 do 52 tygodni.

W badaniu van de Putte 2004 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a placebo odnośnie ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych, natomiast w pozostałych pracach nie podano informacji o poziomie istotności różnic pomiędzy grupami. Niemniej jednak analiza statystyczna wykazała, że w badaniach CHANGE 2008 oraz Keystone 2004 adalimumab w sposób istotny statystycznie wpływa na wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych. W pozostałych badaniach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. (Tabela 78).

Kumulacja wyników 7 prac dla okresu obserwacji od 12 do 52 tygodni wykazała, że adalimumab istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR = 1,85 [1,18; 2,90]). NNH wynosi 26,01 [15,42; 82,95], co oznacza, że stosując u 26 pacjentów adalimumab zamiast placebo przez 12-52 tygodni, dodatkowo jeden z nich zostanie wycofany z badania z powodu działań niepożądanych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 37).

Wykres 37.**Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)****Tabela 78.****Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)**

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
ADA vs PLC							
Van de Putte 2004	26 tyg.	6/113 (5%)	1/110 (1%)	5,84 [0,71; 47,73]	0,04 [-0,001; 0,09]	NS	NS
CHANGE 2008	24 tyg.	12/91 (13%)	4/87 (5%)	2,87 [0,96; 8,55]	0,09 [0,004; 0,17]	11,64 [5,95; 276,62]	bd
AUGUST II 2011	26 tyg.	2/79 (3%)	2/76 (3%)	0,96 [0,14; 6,66]	-0,00 [-0,05; 0,05]	NS	bd
ADA + MTX vs MTX + PLC							
ARMADA 2003	24 tyg.	0/67 (0%)	2/62 (3%)	0,19 [0,01; 3,79]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS	bd
Keystone 2004	52 tyg.	26/207 (13%)	13/200 (7%)	1,93 [1,02; 3,65]	0,06 [0,004; 0,12]	16,50 [8,53; 250,82]	bd
Kim 2007	24 tyg.	4/65 (6%)	4/63 (6%)	0,97 [0,25; 3,71]	-0,00 [-0,09; 0,08]	NS	bd
Chen 2009	12 tyg.	3/35 (9%)	0/12 (0%)	2,53 [0,14; 45,69]	0,09 [-0,06; 0,23]	NS	bd

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	P
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12–52 tyg.	53/657 (8%)	26/610 (4%)	1,85 [1,18; 2,90]	0,04 [0,01; 0,06]	26,01 [15,42; 82,95]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji i stosowania dodatkowych DMARD. Na podstawie jednego badania wykazano, że adalimumab istotnie statystycznie zwiększał ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie. Istotnie statystycznie zwiększenie ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych odnotowano także w podgrupie poddanej monoterapii adalimumabem. (Tabela 79).

Tabela 79.

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

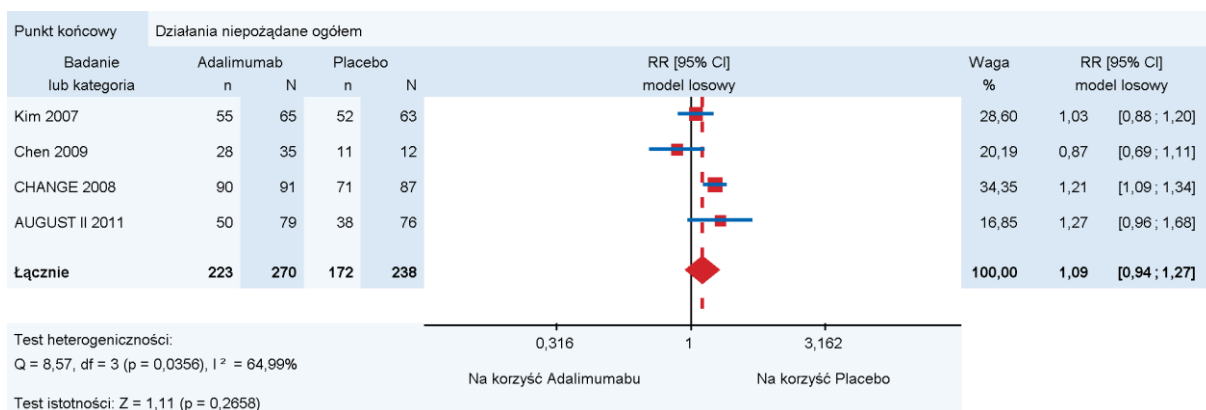
Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	1	3/35 (9%)	0/12 (0%)	2,53 [0,14; 45,69]	ND
	24-26 tyg.	5	24/415 (6%)	13/398 (5%)	1,74 [0,91; 3,33]	0,2590
	52 tyg.	1	26/207 (13%)	13/200 (7%)	1,93 [1,02; 3,65]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	ADA	3	20/283 (7%)	7/273 (3%)	2,75 [1,19; 6,36]	0,4424
	ADA + MTX	4	33/374 (9%)	19/337 (6%)	1,54 [0,90; 2,64]	0,3997

7.2.3. Działania niepożądane ogółem

Wystąpienie działań niepożądanych ogółem raportowano w 4 z 7 prac porównujących adalimumab z placebo w okresie obserwacji od 12 do 52 tygodni.

W pracy CHANGE 2008 stwierdzono, że działania niepożądane występują istotnie częściej w grupie adalimumabu w porównaniu z placebo, w pozostałych pracach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a PLC (Tabela 80).

Kumulacja wyników 4 prac dla 12-52 tygodni obserwacji nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 1,09 [0,94; 1,27]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, której źródeł należy upatrywać w różnicach pomiędzy badaniami odnośnie schematów dawkowania (monoterapia ADA, ADA + MTX) (Wykres 38).

Wykres 38.**Wystąpienie działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)****Tabela 80.****Wystąpienie działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)**

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	P
ADA vs PLC							
CHANGE 2008	24 tyg.	90/91 (99%)	71/87 (82%)	1,21 [1,09; 1,34]	0,17 [0,09; 0,26]	5,78 [3,89; 11,27]	<0,05
AUGUST II 2011	38 tyg.	50/79 (63%)	38/76 (50%)	1,27 [0,96; 1,68]	0,13 [-0,02; 0,29]	NS	bd
ADA + MTX vs MTX + PLC							
Kim 2007	24 tyg.	55/65 (85%)	52/63 (83%)	1,03 [0,88; 1,20]	0,02 [-0,11; 0,15]	NS	NS
Chen 2009	12 tyg.	28/35 (80%)	11/12 (92%)	0,87 [0,69; 1,11]	-0,12 [-0,32; 0,09]	NS	bd
Metaanalizy							
Wynik metaanalizy	12–24 tyg.	223/270 (83%)	172/238 (72%)	1,09 [0,94; 1,27]	0,07 [-0,04; 0,19]	NS	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji i stosowania dodatkowych DMARD. Stwierdzono, że adalimumabu w stosunku do placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w podgrupie pacjentów stosujących go przez 24–38 tygodni oraz w monoterapii (Tabela 81).

Tabela 81.

Wystąpienie działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	HT
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	1	28/35 (80%)	11/12 (92%)	0,87 [0,69; 1,11]	ND
	24-38 tyg.	3	195/235 (83%)	161/226 (71%)	1,16 [1,06; 1,28]	0,1682
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	2	140/170 (82%)	109/163 (67%)	1,23 [1,09; 1,39]	0,7228
	TAK	2	83/100 (83%)	63/75 (87%)	0,99 [0,87; 1,13]	0,2593

7.2.4. Ciężkie działania niepożądane

Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych raportowano w 4 z 7 prac porównujących adalimumab z placebo w okresie obserwacji od 24 do 38 tygodni.

W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy adalimumabem a placebo (Tabela 82). Kumulacja wyników 4 prac nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 1,21 [0,78; 1,87]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 39).

Wykres 39.

Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

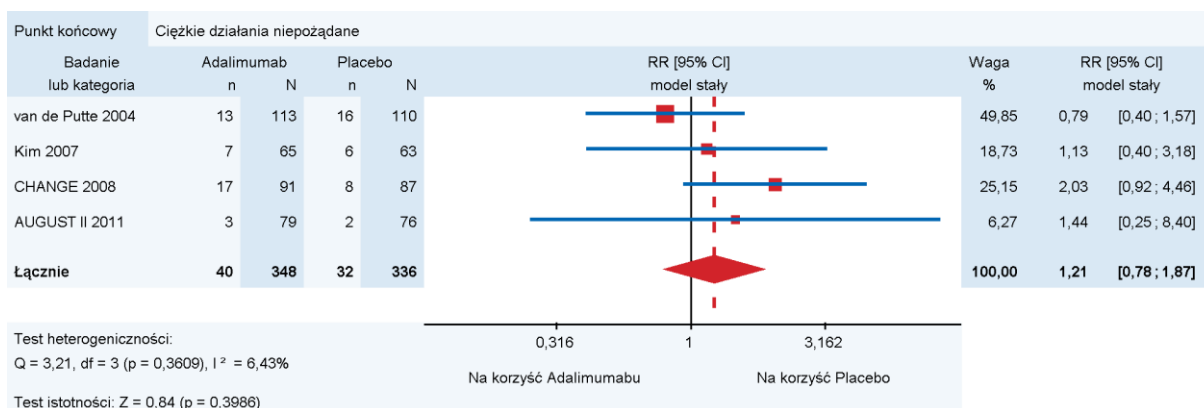


Tabela 82.

Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
ADA vs PLC							
van de Putte 2004	26 tyg.	13/113 (12%)	16/110 (15%)	0,79 [0,40; 1,57]	-0,03 [-0,12; 0,06]	NS	NS
CHANGE	24 tyg.	17/91	8/87	2,03	0,09	NS	NS

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	P
2008		(19%)	(9%)	[0,92; 4,46]	[-0,01; 0,20]		
AUGUST II 2011	38 tyg.	3/79 (4%)	2/76 (3%)	1,44 [0,25; 8,40]	0,01 [-0,04; 0,07]	NS	bd
ADA + MTX vs MTX + PLC							
Kim 2007	24 tyg.	7/65 (11%)	6/63 (10%)	1,13 [0,40; 3,18]	0,01 [-0,09; 0,12]	NS	NS
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	24–38 tyg.	40/348 (11%)	32/336 (10%)	1,21 [0,78; 1,87]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	ND

Analizę w podgrupach przeprowadzono w zależności od stosowania dodatkowych DMARD. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnej z analizowanych subpopulacji (adalimumab w monoterapii lub adalimumab z MTX; Tabela 83).

Tabela 83.

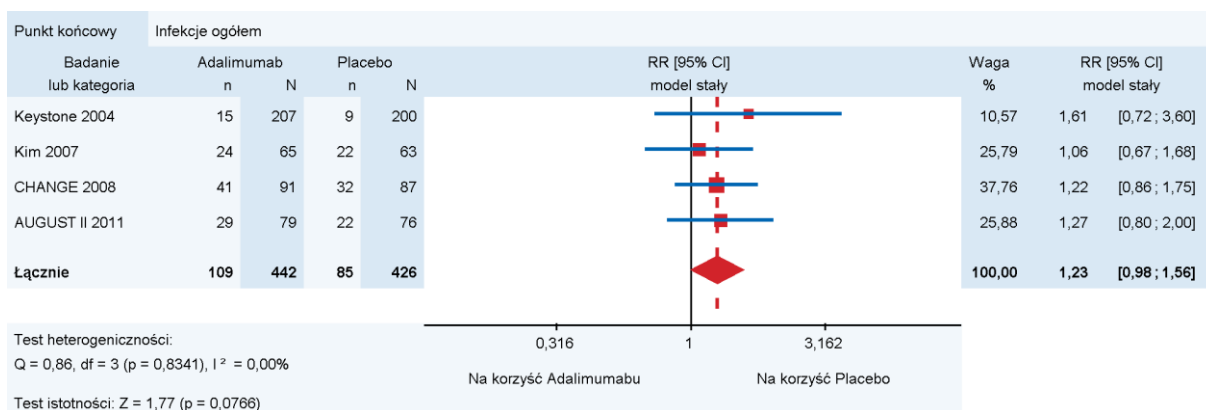
Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	3	33/283 (12%)	26/273 (10%)	1,23 [0,76; 1,99]	0,2024
	TAK	1	7/65 (11%)	6/63 (10%)	1,13 [0,40; 3,18]	ND

7.2.5. Infekcje ogółem

Wystąpienie infekcji raportowano w 4 z 7 prac porównujących adalimumab z placebo w okresie obserwacji od 24 do 52 tygodni.

W żadnej pracy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy adalimumabem i placebo (Tabela 84). Kumulacja wyników wszystkich czterech prac nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 1,23 [0,98; 1,56]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 40).

Wykres 40.**Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)****Tabela 84.****Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)**

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
ADA vs PLC							
CHANGE 2008	24 tyg.	41/91 (45%)	32/87 (37%)	1,22 [0,86; 1,75]	0,08 [-0,06; 0,23]	NS	NS
AUGUST II 2011	38 tyg.	29/79 (37%)	22/76 (29%)	1,27 [0,80; 2,00]	0,08 [-0,07; 0,22]	NS	bd
ADA + MTX vs MTX + PLC							
Keystone 2004	52 tyg.	15/207 (7%)	9/200 (5%)	1,61 [0,72; 3,60]	0,03 [-0,02; 0,07]	NS	bd
Kim 2007	24 tyg.	24/65 (37%)	22/63 (35%)	1,06 [0,67; 1,68]	0,02 [-0,15; 0,19]	NS	NS
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	24–52 tyg.	109/442 (25%)	85/426 (20%)	1,23 [0,98; 1,56]	0,05 [-0,005; 0,10]	NS	ND

Analizę w podgrupach przeprowadzono w zależności od długości okresu obserwacji oraz stosowania dodatkowych DMARD. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnej z analizowanych subpopulacji (Tabela 85).

Tabela 85.
Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	24–38 tyg.	3	94/235 (40%)	76/226 (34%)	1,19 [0,93; 1,51]	0,8395
	52 tyg.	1	15/207 (7%)	9/200 (5%)	1,61 [0,72; 3,60]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	2	70/170 (41%)	54/163 (33%)	1,24 [0,94; 1,65]	0,9064
	TAK	2	39/272 (11%)	31/263 (12%)	1,22 [0,81; 1,83]	0,3645

7.2.6. Ciężkie infekcje

Wystąpienie ciężkich infekcji raportowano w 3 z 7 prac porównujących adalimumab z placebo w okresie obserwacji od 24 do 52 tygodni.

W pracy Keystone 2004 odsetek pacjentów z ciężkimi infekcjami był istotnie statystycznie wyższy w grupie adalimumabu, natomiast w pozostałych pracach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 86).

Kumulacja wyników wszystkich 3 prac nie wykazała, istotnych statystycznie różnic pomiędzy adalimumabem a placebo odnośnie wystąpienia ciężkich infekcji (RR = 2,81 [0,35; 22,34]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami badań, która może wynikać z różnic w interwencji (adalimumab w monoterapii lub adalimumab z MTX) lub z różnych okresów obserwacji (Wykres 41).

Wykres 41.
Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

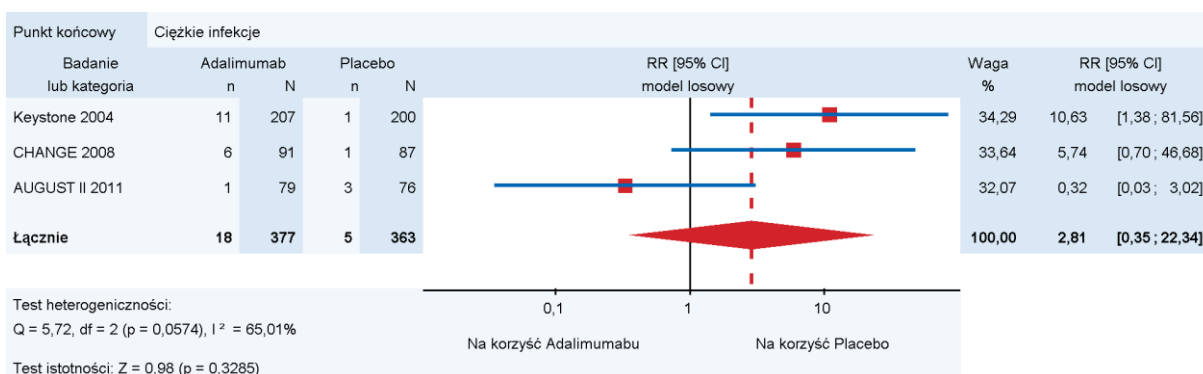


Tabela 86.
Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
ADA vs PLC							

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
CHANGE 2008	24 tyg.	6/91 (7%)	1/87 (1%)	5,74 [0,70; 46,68]	0,05 [-0,001; 0,11]	NS	NS
AUGUST II 2011	38 tyg.	1/79 (4%)	3/76 (4%)	0,32 [0,03; 3,02]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS	bd
ADA + MTX vs MTX + PLC							
Keystone 2004	52 tyg.	11/207 (5%)	1/200 (1%)	10,63 [1,38; 81,56]	0,05 [0,02; 0,08]	20,77 [12,47; 62,28]	≤0,01
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	24–52 tyg.	18/377 (5%)	5/363 (1%)	2,81 [0,35; 22,34]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji i stosowania dodatkowych DMARD, w której wykazano adalimumab zwiększa ryzyko ciężkich infekcji w podgrupie leczonej przez okres 52 tygodni oraz w podgrupie leczonej schematem adalimumab + metotreksat. W pozostałych analizowanych warstwach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy adalimumabem i placebo (Tabela 87).

Tabela 87.
Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	24–38 tyg.	2	7/170 (4%)	4/163 (2%)	1,39 [0,08; 23;76]	0,0646
	52 tyg.	1	11/207 (5%)	1/200 (1%)	10,63 [1,38; 81,56]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	2	7/170 (4%)	4/163 (2%)	1,39 [0,08; 23;76]	0,0646
	TAK	1	11/207 (5%)	1/200 (1%)	10,63 [1,38; 81,56]	ND

7.2.7. Nowotwory złośliwe

Wystąpienie nowotworów złośliwych raportowano w 4 z 7 prac porównujących adalimumab z placebo w okresie obserwacji od 12 do 38 tygodni.

W trzech badaniach nie odnotowano żadnego nowotworu złośliwego (Kim 2007, Chen 2009, AUGUST II 2011), natomiast w pracy CHANGE raportowano pojedyncze przypadki dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie. W badaniu nie podano poziomu istotności różnic pomiędzy grupami. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 88).

Tabela 88.
Wystąpienie nowotworów złośliwych dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	P
ADA vs PLC							
CHANGE 2008	24 tyg.	0/91 (0%)	2/87 (<1%)	0,19 [0,01; 3,93]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NS	bd
AUGUST II 2011	38 tyg.	0/79 (0%)	0/76 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	ND	bd
ADA + MTX vs MTX + PLC							
Kim 2007	24 tyg.	0/65 (0%)	0/63 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	ND	bd
Chen 2009	12 tyg.	0/35 (0%)	0/12 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	ND	bd

7.2.8. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa adalimumab vs placebo

Poniżej zestawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania adalimumabu z placebo (Tabela 89).

Tabela 89.
Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania adalimumab vs placebo

Punkt końcowy	Liczebność próby (liczba badań)	RR [95%CI]	NNH [95%CI]	GRADE
Wycofanie z badania ogółem	1 091 (5)	0,82 [0,51; 1,31]	NS	Niski
Wycofanie z badania z powodu AE	1 267 (7)	1,85 [1,18; 2,90]	26,01 [15,42; 82,95]	Średni
AE ogółem	508 (4)	1,09 [0,94; 1,27]	NS	Niski
Ciężkie AE	684 (4)	1,21 [0,78; 1,87]	NS	Niski
Infekcje	868 (4)	1,23 [0,98; 1,56]	NS	Niski
Ciężkie infekcje	740 (3)	2,81 [0,35; 22,34]	NS	Niski
Nowotwory złośliwe	178 (1)	0,19 [0,01; 3,93]	NS	Niski

8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ ETA VS PLC

Do analizy klinicznej włączono 7 randomizowanych badań klinicznych (Rozdz. 5.2.3) porównujących bezpośrednio etanercept z placebo w skojarzeniu z metotreksatem (Weinblatt 1999, Lan 2004, TEMPO 2004), z DMARD (Chen 2006), z sulfasalazyną (Combe 2006) lub w monoterapii (Moreland 1997, Moreland 1999). We wszystkich pracach podawano lek pacjentom po niepowodzeniu wcześniejszej terapii tradycyjnymi DMARD. Okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosił od 12 do 104 tygodni.

8.1. Analiza skuteczności

8.1.1. Śmiertelność

Zgony raportowano w 4 z 7 prac porównujących etanercept z placebo w okresie obserwacji od 12 do 104 tygodni.

W badaniach Weinblatt 1999 i Combe 2006 nie odnotowano żadnego zgonu, natomiast w pozostałych pracach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 90). Kumulacja wyników dwóch prac dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (12-104 tygodni) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 0,60 [0,08; 4,47]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 42).

Wykres 42.
Występowanie zgonów dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)

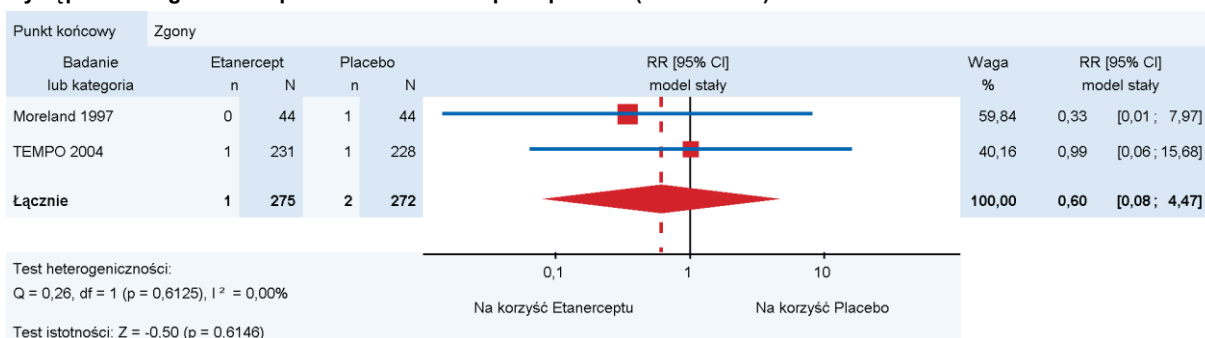


Tabela 90.
Występowanie zgonów dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	P
ETA vs PLC							
Moreland 1997	12 tyg.	0/44 (0%)	1/44 (2%)	0,33 [0,01; 7,97]	-0,02 [-0,08; 0,04]	NS	bd

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	P
ETA + MTX vs MTX + PLC							
Weinblatt 1999	24 tyg.	0/59 (0%)	0/30 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	ND
TEMPO 2004	52 tyg.	1/231 (<1%)	1/228 (<1%)	0,99 [0,06; 15,68]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	bd
	104 tyg.	1/231 (<1%)	1/228 (<1%)	0,99 [0,06; 15,68]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	bd
ETA + SSZ vs SSZ + PLC							
Combe 2006	24 tyg.	0/101 (0%)	0/50 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	ND
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12–104 tyg.	1/275 (<1%)	2/272 (<1%)	0,60 [0,08; 4,47]	-0,00 [-0,02; 0,01]	NS	ND

Analizę w podgrupach przeprowadzono w zależności od długości okresu obserwacji oraz stosowania dodatkowych DMARD. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnej z analizowanych subpopulacji (Tabela 91).

Tabela 91.
Występowanie zgonów dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	1	0/44 (0%)	1/44 (2%)	0,33 [0,01; 7,97]	ND
	24 tyg.	2	0/170 (8%)	0/80% (0%)	brak zdarzeń	ND
	52 tyg.	1	1/231 (<1%)	1/228 (<1%)	0,99 [0,06; 15,68]	ND
	104 tyg.	1	1/231 (<1%)	1/228 (<1%)	0,99 [0,06; 15,68]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	1	0/44 (0%)	1/44 (2%)	0,33 [0,01; 7,97]	ND
	MTX	1	1/231 (<1%)	1/228 (<1%)	0,99 [0,06; 15,68]	ND
	SSZ	1	0/101 (0%)	0/50 (0%)	brak zdarzeń	ND

8.1.2. Odpowiedź ACR20

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 oceniano w 6 z 7 prac porównujących etanercept z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 12 do 104 tygodni.

We wszystkich badaniach deklarowano istotne statystycznie różnice na korzyść etanerceptu (Tabela 92). Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania

(12-100 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść etanerceptu (RB = 2,85 [1,40; 5,81]). NNT wynosi 2,26 [1,61; 3,76], co oznacza, że stosując u 3 pacjentów etanercept zamiast placebo przez 12-100 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź ACR20. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, której przyczyny jednoznacznie nie udało się ustalić (Wykres 43).

Częściowa heterogeniczność może wynikać z różnic w schematach dawkowania (monoterapia vs terapia z MTX). Kumulacja dwóch badań dotyczących etanerceptu w monoterapii wskazuje na brak heterogeniczności, natomiast w podgrupie leczonej etanerceptem z MTX heterogeniczność pozostała.

Wykres 43.
Uzyskanie ACR20 dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)

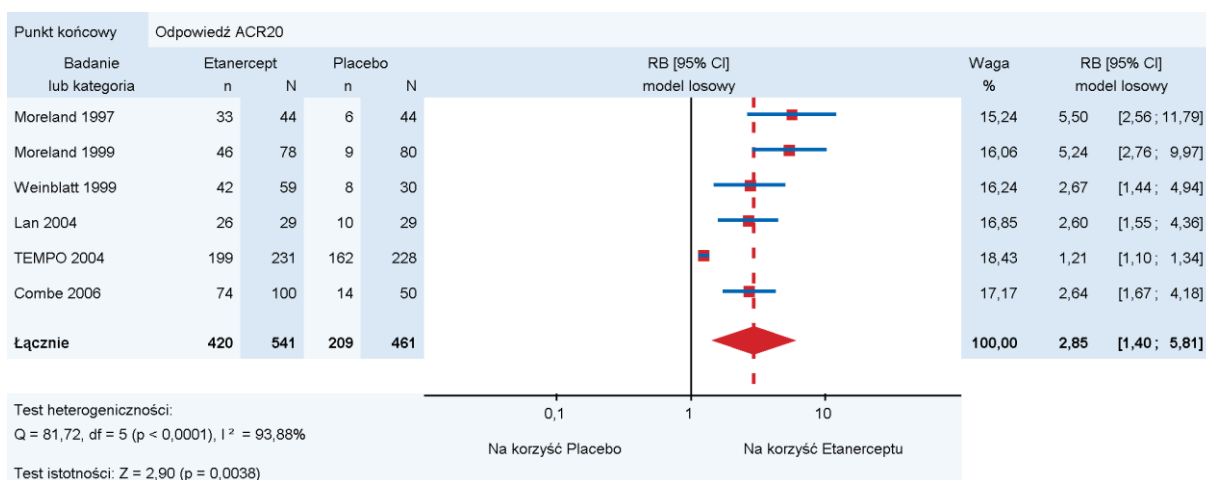


Tabela 92.
Uzyskanie ACR20 dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT /NNH [95%CI]	p
ETA vs PLC							
Moreland 1997	12 tyg.	33/44 (75%)	6/44 (14%)	5,50 [2,56; 11,79]	0,61 [0,45; 0,78]	1,63 [1,29; 2,22]	<0,001
Moreland 1999	12 tyg.	48/78 (62%)	18/80 (23%)	2,74 [1,76; 4,26]	0,39 [0,25; 0,53]	2,56 [1,88; 4,02]	<0,001
	24 tyg.	46/78 (59%)	9/80 (11%)	5,24 [2,76; 9,97]	0,48 [0,35; 0,61]	2,10 [1,65; 2,87]	<0,001
ETA + MTX vs MTX + PLC							
Weinblatt 1999	12 tyg.	39/59 (66%)	10/30 (33%)	1,98 [1,16; 3,40]	0,33 [0,12; 0,54]	3,05 [1,87; 8,32]	0,003
	24 tyg.	42/59 (71%)	8/30 (27%)	2,67 [1,44; 4,94]	0,45 [0,25; 0,64]	2,25 [1,56; 4,01]	<0,001
Lan 2004	12 tyg.	26/29 (90%)	10/29 (34%)	2,60 [1,55; 4,36]	0,55 [0,35; 0,76]	1,81 [1,32; 2,89]	<0,001

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT /NNH [95%CI]	P
TEMPO 2004	12 tyg.	178/231 (77%)	147/228 (64%)	1,20 [1,06; 1,35]	0,13 [0,04; 0,21]	7,95 [4,80; 23,06]	bd
	24 tyg.	188/231 (81%)	168/228 (74%)	1,10 [1,001; 1,22]	0,08 [0,001; 0,15]	12,99 [6,53; 1060,93]	bd
	52 tyg.	196/231 (85%)	171/228 (75%)	1,13 [1,03; 1,24]	0,10 [0,03; 0,17]	10,15 [5,84; 38,90]	0,0091
	104 tyg.	199/231 (86%)	162/228 (71%)	1,21 [1,10; 1,34]	0,15 [0,08; 0,22]	6,62 [4,45; 12,97]	<0,01
ETA + SSZ + SSZ + PLC							
Combe 2006	12 tyg.	63/100 (63%)	18/50 (36%)	1,75 [1,17; 2,61]	0,27 [0,11; 0,43]	3,70 [2,31; 9,37]	<0,05
	24 tyg.	74/100 (74%)	14/50 (28%)	2,64 [1,67; 4,18]	0,46 [0,31; 0,61]	2,17 [1,64; 3,24]	<0,01
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12-100 tyg.	420/541 (78%)	209/461 (45%)	2,85 [1,40; 5,81]	0,44 [0,27; 0,62]	2,26 [1,61; 3,76]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji, stosowania dodatkowych DMARD oraz długości trwania choroby. Etanercept w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR20 we wszystkich analizowanych subpopulacjach z wyjątkiem podgrupy dla 24 tygodni obserwacji oraz podgrupy stosującej etanercept z metotreksatem (Tabela 93).

Tabela 93.
Uzyskanie ACR20 dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	6	387/541 (72%)	209/461 (45%)	2,22 [1,38; 3,55]	<0,0001
	24 tyg.	4	350/468 (72%)	199/388 (52%)	2,47 [0,99; 6,17]	<0,0001
	52 tyg.	1	196/231 (85%)	171/228 (75%)	1,13 [1,03; 1,24]	ND
	104 tyg.	1	199/231 (86%)	162/228 (71%)	1,21 [1,10; 1,34]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	2	79/122 (65%)	15/124 (13%)	5,35 [3,27; 8,74]	0,9248
	MTX	3	267/319 (84%)	180/287 (63%)	1,95 [0,99; 3,85]	0,0003
	SSZ	1	74/100 (74%)	14/50 (28%)	2,64 [1,67; 4,18]	ND

8.1.3. Odpowiedź ACR50

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 oceniano w 6 z 7 prac porównujących etanercept z placebo w okresie obserwacji od 12 do 100 tygodni.

We wszystkich pracach deklarowano istotne statystycznie różnice na korzyść etanerceptu (Tabela 94). Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (12-104 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść etanerceptu (RB = 4,96 [2,11; 11,66]). NNT wynosi 2,64 [2,21; 3,27], co oznacza, że stosując u 3 pacjentów etanercept zamiast placebo przez 12-104 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź ACR50. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, której przyczyn nie udało się jednoznacznie określić.

Częściowa heterogeniczność może być spowodowana różnicami w długości okresu obserwacji oraz różnicami w schematach terapeutycznych (etanercept w monoterapii vs etanercept z MTX). Metaanaliza w podgrupie leczonej etanerceptem w monoterapii, nie wykazała istotnej statystycznie heterogeniczności. Heterogeniczność pozostała natomiast w podgrupie leczonej etanerceptem z MTX, jak również wśród badań dla wyników uzyskanych w krótszym okresie obserwacji (12 i 24 tygodnie; Wykres 44, Tabela 95).

Wykres 44.
Uzyskanie ACR50 dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)

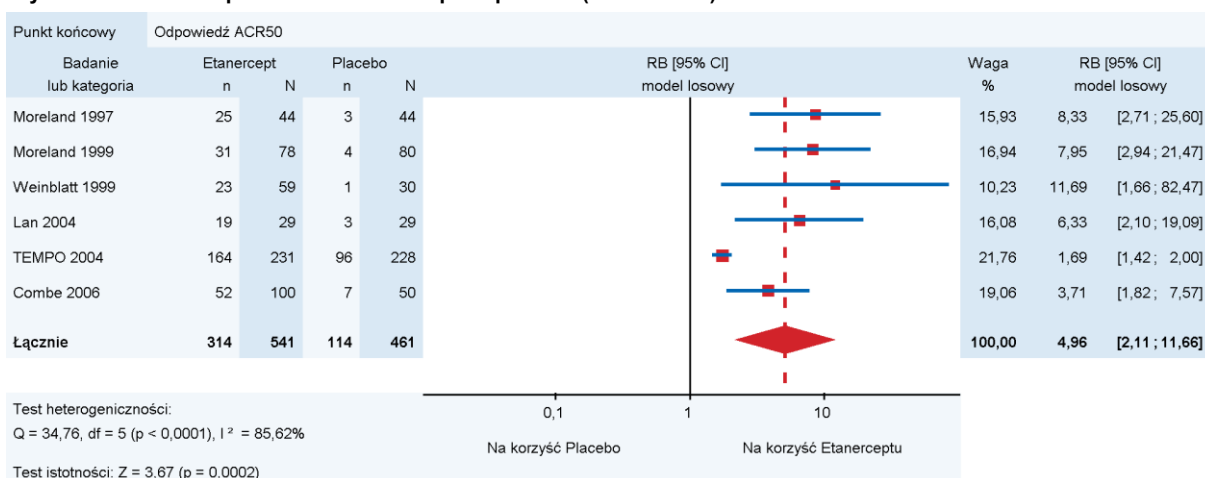


Tabela 94.
Uzyskanie ACR50 dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ETA vs PLC							
Moreland 1997	12 tyg.	25/44 (57%)	3/44 (7%)	8,33 [2,71; 25,60]	0,50 [0,34; 0,66]	2,00 [1,51; 2,98]	<0,001
Moreland 1999	12 tyg.	32/78 (41%)	6/80 (8%)	5,47 [2,42; 12,35]	0,34 [0,21; 0,46]	2,98 [2,18; 4,72]	<0,001

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	P
	24 tyg.	31/78 (40%)	4/80 (5%)	7,95 [2,94; 21,47]	0,35 [0,23; 0,47]	2,88 [2,15; 4,37]	<0,001
ETA + MTX vs MTX + PLC							
Weinblatt 1999	12 tyg.	25/59 (42%)	0/30 (0%)	26,35 [1,66; 418,44]	0,42 [0,29; 0,56]	2,36 [1,80; 3,44]	<0,001
	24 tyg.	23/59 (39%)	1/30 (3%)	11,69 [1,66; 82,47]	0,36 [0,22; 0,50]	2,81 [2,01; 4,62]	<0,001
Lan 2004	12 tyg.	19/29 (66%)	3/29 (10%)	6,33 [2,10; 19,09]	0,55 [0,35; 0,76]	1,81 [1,32; 2,89]	<0,001
TEMPO 2004	12 tyg.	99/231 (43%)	62/228 (27%)	1,58 [1,22; 2,04]	0,16 [0,07; 0,24]	6,38 [4,12; 14,17]	bd
	24 tyg.	137/231 (59%)	95/228 (42%)	1,42 [1,18; 1,72]	0,18 [0,09; 0,27]	5,67 [3,75; 11,58]	bd
	52 tyg.	159/231 (69%)	98/228 (43%)	1,60 [1,35; 1,90]	0,26 [0,17; 0,35]	3,87 [2,89; 5,86]	<0,0001
	104 tyg.	164/231 (71%)	96/228 (42%)	1,69 [1,42; 2,00]	0,29 [0,20; 0,38]	3,46 [2,66; 4,95]	<0,01
ETA + SSZ vs SSZ + PLC							
Combe 2006	12 tyg.	37/100 (37%)	4/50 (8%)	4,63 [1,75; 12,25]	0,29 [0,17; 0,41]	3,45 [2,43; 5,91]	<0,05
	24 tyg.	52/100 (52%)	7/50 (14%)	3,71 [1,82; 7,57]	0,38 [0,24; 0,52]	2,63 [1,93; 4,12]	<0,01
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12-104 tyg.	314/541 (58%)	114/461 (25%)	4,96 [2,11; 11,66]	0,38 [0,31; 0,45]	2,64 [2,21; 3,27]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od okresu obserwacji, stosowania dodatkowych DMARD oraz długości trwania choroby. Etanercept w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR50 dla każdej z analizowanych w niniejszym opracowaniu podgrup (Tabela 95).

Tabela 95.
Uzyskanie ACR50 dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	6	237/541 (44%)	78/461 (17%)	4,91 [2,06; 11,74]	<0,0001
	24 tyg.	4	243/468 (73%)	107/388 (28%)	3,98 [1,34; 11,84]	<0,0001
	52 tyg.	1	159/231 (69%)	98/228 (43%)	1,60 [1,35; 1,91]	ND
	104tyg.	1	164/231 (71%)	96/228 (42%)	1,69 [1,42; 2,00]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	ETA	2	56/122 (46%)	7/124 (6%)	8,11 [3,86; 17,07]	0,9507
	MTX	3	206/319 (65%)	100/287 (35%)	4,07 [1,08; 15,32]	0,0055
	SSZ	1	52/100 (52%)	7/50 (14%)	3,71 [1,82; 7,57]	ND

8.1.4. Odpowiedź ACR70

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 oceniano w 5 z 7 prac porównujących etanercept z placebo w okresie obserwacji od 12 do 100 tygodni.

We wszystkich pracach raportowano istotne statystycznie różnice na korzyść etanerceptu. Niemniej jednak w niniejszej analizie dla badań Weinblatt 1999 oraz Lan 2004 istotność statystyczną wyników wykazano w wartościach parametrów bezwzględnych. (Tabela 96)

Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (12-104 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść etanerceptu (RB = 6,40 [2,00; 20,49]). NNT wynosi 4,84 [3,70; 7,00]), co oznacza, że stosując u 5 pacjentów etanercept zamiast placebo przez 12-104 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź ACR70. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, która może wynikać z różnic w zakresie schematów terapeutycznych oraz różnic w okresie obserwacji. Metaanaliza w podgrupie leczonej etanerceptem z MTX wskazuje na brak heterogeniczności. Podobnie metaanaliza w warstwach w zależności od czasu leczenia wykazała brak heterogeniczności wyników uzyskanych po 12 tygodniach oraz niewielką heterogeniczność w podgrupie leczonej przez 24 tygodnie (Wykres 45, Tabela 97).

Wykres 45.
Uzyskanie ACR70 dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)

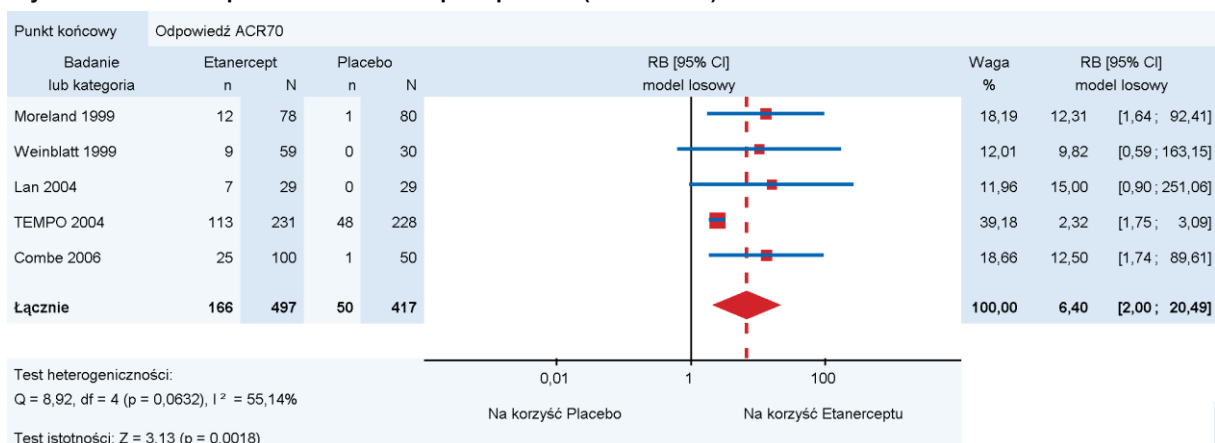


Tabela 96.
Uzyskanie ACR70 dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ETA vs PLC							
Moreland 1999	12 tyg..	12/78 (15%)	3/80 (4%)	4,10 [1,20; 13,98]	0,12 [0,03; 0,21]	8,60 [4,84; 38,31]	0,015
	24 tyg.	12/78 (15%)	1/80 (1%)	12,31 [1,64; 92,41]	0,14 [0,06; 0,23]	7,07 [4,44; 17,34]	0,001
ETA + MTX vs MTX + PLC							
Weinblatt 1999	12 tyg.	9/59 (15%)	0/30 (0%)	9,82 [0,59; 163,15]	0,15 [0,05; 0,26]	6,56 [3,92; 19,97]	0,03
	24 tyg.	9/59 (15%)	0/30 (0%)	9,82 [0,59; 163,15]	0,15 [0,05; 0,26]	6,56 [3,92; 19,97]	0,03
Lan 2004	12 tyg.	7/29 (24%)	0/29 (0%)	15,00 [0,90; 251,06]	0,24 [0,08; 0,40]	4,14 [2,48; 12,53]	0,01
TEMPO 2004	12 tyg.	55/231 (24%)	18/228 (8%)	3,02 [1,83; 4,97]	0,16 [0,09; 0,22]	6,28 [4,46; 10,64]	bd
	24 tyg.	87/231 (38%)	40/228 (18%)	2,15 [1,55; 2,98]	0,20 [0,12; 0,28]	4,97 [3,56; 8,23]	bd
	52 tyg.	99/231 (43%)	43/228 (19%)	2,27 [1,67; 3,09]	0,24 [0,16; 0,32]	4,17 [3,11; 6,31]	<0,0001
	104 tyg.	113/231 (49%)	48/228 (21%)	2,32 [1,75; 3,09]	0,28 [0,20; 0,36]	3,59 [2,76; 5,12]	<0,01
ETA + SSZ vs SSZ + PLC							
Combe 2006	12 tyg.	12/100 (12%)	1/50 (2%)	6,00 [0,80; 44,85]	0,10 [0,03; 0,17]	10,00 [5,73; 39,34]	<0,05
	24 tyg.	25/100 (25%)	1/50 (2%)	12,50 [1,74; 89,61]	0,23 [0,14; 0,32]	4,35 [3,09; 7,32]	<0,01

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12-104 tyg.	166/497 (33%)	50/417 (12%)	6,40 [2,00; 20,49]	0,21 [0,14; 0,27]	4,84 [3,70; 7,00]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji, stosowania dodatkowych DMARD oraz długości trwania choroby. Etanercept w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR70 we wszystkich analizowanych w niniejszym opracowaniu podgrupach pacjentów (Tabela 97).

Tabela 97.
Uzyskanie ACR70 dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	914 (5)	95/497 (19%)	22/417 (5%)	3,77 [2,42; 5,86]	0,6710
	24 tyg.	856 (4)	133/468 (28%)	42/388 (11%)	5,69 [1,55; 20,85]	0,0536
	52 tyg.	459 (1)	99/231 (43%)	43/228 (19%)	2,27 [1,67; 3,09]	ND
	104 tyg.	459 (1)	113/231 (49%)	48/228 (21%)	2,32 [1,75; 3,09]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	158 (1)	12/78 (15%)	1/80 (1%)	12,31 [1,64; 92,41]	ND
	ND MTX	606 (3)	129/319 (40%)	48/287 (17%)	2,55 [1,92; 3,39]	0,2443
	ND SSZ	150 (1)	25/100 (25%)	1/50 (2%)	12,50 [1,74; 89,61]	ND

8.1.5. Remisja choroby wg DAS

Uzyskanie remisji choroby według DAS, definiowanej wynikiem DAS <1,6, oceniano tylko w badaniu TEMPO 2004, w którym etanercept stosowano w skojarzeniu z MTX. W pracy dostępne były dane dla 24, 52 i 100 tygodni obserwacji.

W badaniu deklarowano istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 98). Podobnie wyniki uzyskane w analizie przeprowadzonej na potrzeby przeglądu wykazały, że etanercept istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby (wynik <1,6 w skali DAS) zarówno po 24 tygodniach (RB = 2,20 [1,50; 3,22]), jak również 52 tygodniach (RB = 2,63 [1,80; 3,84]) i 104 tygodniach (RB = 2,58 [1,84; 3,61]) obserwacji. Wartość NNT dla 104 tygodni obserwacji wynosi 4,02 [3,05; 5,88], co oznacza, że stosując u 5 pacjentów etanercept zamiast placebo przez 104 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać remisję choroby wg DAS

Tabela 98.
Uzyskanie remisji choroby wg DAS dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	P
TEMPO 2004	24 tyg.	69/231 (30%)	31/228 (14%)	2,20 [1,50; 3,22]	0,16 [0,09; 0,24]	6,15 [4,23; 11,26]	<0,01
	52 tyg.	80/231 (35%)	30/228 (13%)	2,63 [1,80; 3,84]	0,21 [0,14; 0,29]	4,66 [3,45; 7,18]	<0,0001
	104 tyg.	94/231 (41%)	36/228 (16%)	2,58 [1,84; 3,61]	0,25 [0,17; 0,33]	4,02 [3,05; 5,88]	<0,01

8.1.6. Remisja choroby wg DAS28

Uzyskanie remisji choroby wg DAS28, definiowanej jako wynik DAS28 $\leq 2,6$ oceniano w 1 z 7 badań porównujących etanercept z placebo, w którym pacjenci stosowali etanercept z MTX. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 24 do 104 tygodni.

W badaniu deklarowano istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 99). Podobnie wyniki uzyskane w analizie przeprowadzonej na potrzeby przeglądu wykazały, że etanercept istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby (wynik $\leq 2,6$ w skali DAS28) zarówno po 24 tygodniach (RB = 2,23 [1,52; 3,26], jak również 52 tygodniach (RB = 2,23 [1,60; 3,10]) i 104 tygodniach (RB = 2,25 [1,65; 3,06]) obserwacji. Wartość NNT dla 104 tygodni obserwacji wynosi 4,24 [3,15; 6,49], co oznacza, że stosując u 5 pacjentów etanercept zamiast placebo przez 104 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać remisję choroby wg DAS28.

Tabela 99.
Uzyskanie remisji choroby wg DAS28 dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	P
TEMPO 2004	24 tyg.	70/231 (30%)	31/228 (14%)	2,23 [1,52; 3,26]	0,17 [0,09; 0,24]	5,99 [4,15; 10,76]	<0,01
	52 tyg.	88/231 (38%)	39/228 (17%)	2,23 [1,60; 3,10]	0,21 [0,13; 0,29]	4,76 [3,46; 7,67]	<0,01
	104 tyg.	98/231 (42%)	43/228 (19%)	2,25 [1,65; 3,06]	0,24 [0,15; 0,32]	4,24 [3,15; 6,49]	<0,01

8.1.7. Zmiana wskaźnika DAS

Zmianę wskaźnika DAS oceniano w 1 z 7 prac porównujących etanercept z placebo (Combe 2006). Dostępne były dane dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

W badaniu deklarowano istotność statystyczną uzyskanych wyników. Również w analizie ilościowej przeprowadzonej na potrzeby przeglądu stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu względem placebo (MD = -30,10 [-53,00; -7,20]; Tabela 100).

Tabela 100.
Zmiana wskaźnika DAS dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ETA		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ETA + SSZ vs SSZ + PLC							
Combe 2006^a	24 tyg.	100	-49,7 (bd)	50	-19,6 (bd)	-30,10 [-53,00; -7,20]	<0,01

a) względna zmiana wskaźnika DAS

8.1.8. Poprawa wg HAQ-DI

Uzyskanie poprawy według skali HAQ-DI (definiowanej jako poprawa wyniku o $\leq 0,5$ w HAQ-DI), oceniano po 52 tygodniach leczenia w 1 z 7 prac porównujących etanercept z placebo.

W pracy deklarowano istotność statystyczną uzyskanych wyników. Również analiza ilościowa przeprowadzona w ramach przeglądu wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu (RB = 1,29 [1,02; 1,63]). NNT wynosi 10,05 [5,31; 94,23], co oznacza, że stosując u 11 pacjentów etanercept zamiast placebo przez 52 tygodnie, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać poprawę objawów wg HAQ-DI (Tabela 101).

Tabela 101.
Uzyskanie poprawy wg HAQ-DI dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
TEMPO 2004	52 tyg.	102/231 (44%)	78/228 (34%)	1,29 [1,02; 1,63]	0,10 [0,01; 0,19]	10,05 [5,31; 94,23]	<0,05

8.1.9. Klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI

Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy według HAQ-DI (definiowanej jako poprawa o $\geq 0,22$ w HAQ-DI) oceniano po 52 tygodniach leczenia w badaniu TEMPO 2004 (Tabela 102).

W pracy deklarowano istotność statystyczną uzyskanych wyników. Również w analizie ilościowej przeprowadzonej na potrzeby przeglądu stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu (RB = 1,12 [1,02; 1,22]). NNT wynosi 11,17 [6,25; 52,14], co oznacza, że stosując u 12 pacjentów etanercept zamiast placebo przez 52 tygodnie, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać klinicznie istotną poprawę objawów wg HAQ-DI (Tabela 102).

Tabela 102.

Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy wg HAQ-DI dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
TEMPO 2004	52 tyg.	199/231 (86%)	176/228 (77%)	1,12 [1,02; 1,22]	0,09 [0,02; 0,16]	11,17 [6,25; 52,14]	<0,05

8.1.10. Zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI

Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI

Bezwzględną zmianę stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI oceniano w 2 z 7 prac porównujących etanercept z placebo. W TEMPO 2004 analizowano tylko zmianę HAQ. Okres obserwacji wynosił od 12 do 52 tygodni. W obydwu badaniach autorzy deklarowali istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu (Tabela 103).

Nie przeprowadzono ilościowej kumulacji wyników, ze względu na raportowanie zmianę HAQ w badaniu TEMPO 2004 oraz zmianę HAQ-DI w badaniu Lan 2004. Niemniej jednak w obydwu badaniach stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść etanerceptu w odniesieniu do zmiany analizowanych punktów końcowych.

Tabela 103.

Bezwzględna zmiana HAQ-DI dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ETA		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ETA + MTX vs MTX + PLC							
Lan 2004	12 tyg.	29	-0,65 (bd)	29	-0,24 (bd)	-0,41 [-0,76; -0,06]	0,021
TEMPO 2004	12 tyg.	231	-0,69 (bd)	228	-0,40 (bd)	-0,29 [-0,51; -0,07]	<0,01
	24 tyg.	231	-0,89 (bd)	228	-0,63 (bd)	-0,26 [-0,46; -0,06]	<0,01
	52 tyg.	231	-0,97 (bd)	228	-0,64 (bd)	-0,33 [-0,50; -0,16]	<0,000 ₁

Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI

Względną zmianę stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI oceniano w 4 z 7 prac porównujących etanercept z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 12 do 104 tygodni.

We wszystkich badaniach autorzy deklarowali istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu (Tabela 104). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (12–104 tyg.) również wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść etanerceptu

(WMD = -22,32 [-30,80; -13,83]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 46).

Wykres 46.

Względna zmiana HAQ-DI dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)

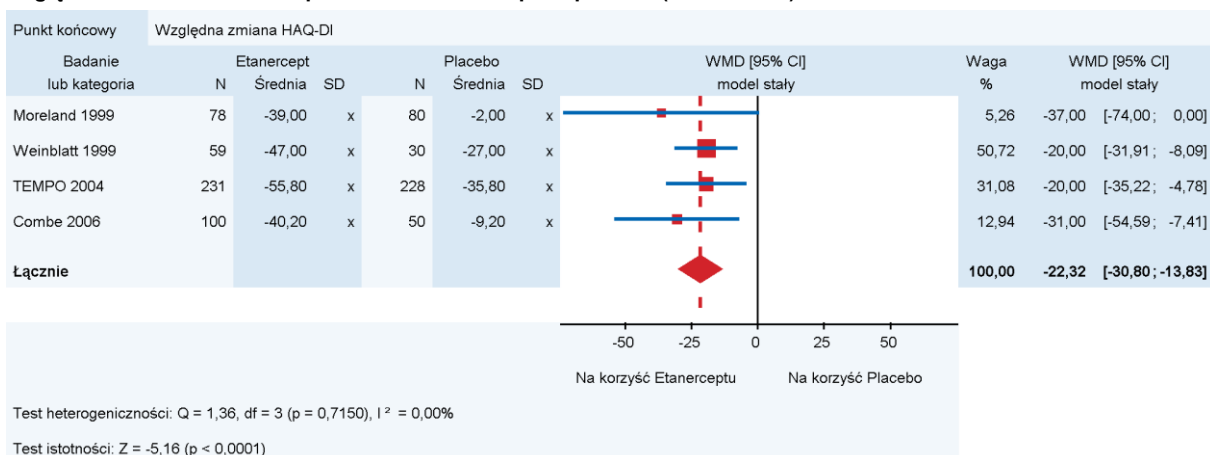


Tabela 104.

Względna zmiana HAQ-DI dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ETA		PLC		MD / WMD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ETA vs PLC							
Moreland 1999	12 tyg.	78	-36 (bd)	80	-8 (bd)	-28,00 [-56,00; -0,00]	<0,05
	104 tyg.	78	-39 (bd)	80	-2 (bd)	-37,00 [-74,00; -0,00]	<0,05
ETA + MTX vs MTX + PLC							
Weinblatt 1999	24 tyg.	59	-47 (bd)	30	-27 (bd)	-20,00 [-31,91; -8,09]	<0,001
TEMPO 2004	104 tyg..	231	-55,8 (bd)	228	-35,8 (bd)	-20,00 [-35,22; -4,78]	<0,01
ETA + SSZ							
Combe 2006	24 tyg.	100	-40,2 (bd)	50	-9,2 (bd)	-31,00 [-54,59; -7,41]	<0,01
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12–104 tyg.	468	ND	388	ND	-22,32 [-30,80; -13,83]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji, stosowania dodatkowych DMARD oraz długości trwania choroby. Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść etanerceptu we wszystkich analizowanych subpopulacjach z wyjątkiem grupy pacjentów leczonych ETA w monoterapii, gdzie różnica pomiędzy grupami była na granicy istotności statystycznej (Tabela 105).

Tabela 105.

Względna zmiana HAQ-DI dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	158 (1)	-28,00 [-56,00; -0,00]	ND
	24 tyg.	397 (3)	-23,36 [-33,58; -13,14]	0,5405
	104 tyg.	459 (1)	-20,00 [-35,22; -4,78]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	158 (1)	-37,00 [-74,00; -0,00]	ND
	MTX	548 (2)	-20,00 [-29,38; -10,62]	1,00
	SSZ	150 (1)	-31,00 [-54,59; -7,41]	ND

8.1.11. Brak progresji zmian radiologicznych

Brak progresji zmian radiologicznych definiowany jako zmiana mTSS ≤ 0

W 1 z 7 badań porównujących etanercept z placebo oceniano brak progresji zmian radiologicznych po 52 tygodniach obserwacji, definiowany jako poprawa lub utrzymanie się na tym samym poziomie zmian radiologicznych mierzonych za pomocą zmodyfikowanej skali Sharpa (zmiana mTSS ≤ 0).

Autorzy badania deklarowali istotność statystyczną uzyskanych wyników. Również analiza ilościowa przeprowadzona na potrzeby przeglądu wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu (RB = 1,39 [1,21; 1,61]). NNT wynosi 4,67 [3,31; 7,90] co oznacza, że stosując u 5 pacjentów etanercept zamiast placebo przez 52 tygodnie, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć progresji zmian radiologicznych definiowanych jako mTSS ≤ 0 (Tabela 106).

Tabela 106.

Brak progresji zmian radiologicznych (mTSS ≤ 0) dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p*
TEMPO 2004	52 tyg.	166/218 (76%)	116/212 (55%)	1,39 [1,21; 1,61]	0,21 [0,13; 0,30]	4,67 [3,31; 7,90]	<0,01

Brak progresji zmian radiologicznych definiowany jako zmiana mTSS ≤ 0,5

W 1 z 7 badań porównujących etanercept z placebo oceniano brak progresji zmian radiologicznych po 52 tygodniach obserwacji, definiowany jako poprawa, utrzymanie się na tym samym poziomie lub małe pogorszenie zmian radiologicznych mierzonych za pomocą zmodyfikowanej skali Sharpa (zmiana mTSS ≤ 0,5). W pracy etanercept stosowano w skojarzeniu z MTX.

Autorzy badania deklarowali istotność statystyczną uzyskanych wyników. Również analiza ilościowa przeprowadzona na potrzeby przeglądu wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu

względem placebo (RB = 1,40 [1,22; 1,60]. NNT wynosi 4,40 [3,21; 7,04], co oznacza, że stosując u 5 pacjentów etanercept zamiast placebo przez 52 tygodnie, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć progresji choroby definiowanej jako mTSS $\leq 0,5$. (Tabela 107).

Tabela 107.
Brak progresji zmian radiologicznych (mTSS $\leq 0,5$) dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
TEMPO 2004	52 tyg.	174/218 (80%)	121/212 (57%)	1,40 [1,22; 1,60]	0,23 [0,14; 0,31]	4,40 [3,21; 7,04]	<0,0001

8.1.12. Liczba tkliwych stawów

Bezwzględna zmiana liczby tkliwych stawów

Bezwzględną zmianę liczby tkliwych stawów (TJC) oceniano w 1 z 7 prac porównujących etanercept z placebo. W badaniu Lan 2004 dostępne były dane dla 12 tygodni obserwacji. (Tabela 108). W badaniu Chen 2006 podano medianę zmiany TJC, co uniemożliwiło obliczenie średniej różnicy pomiędzy grupami.

W pracy Lan 2004 stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu względem placebo (MD = -4,55 [-8,10; -1,00]; p = 0,012).

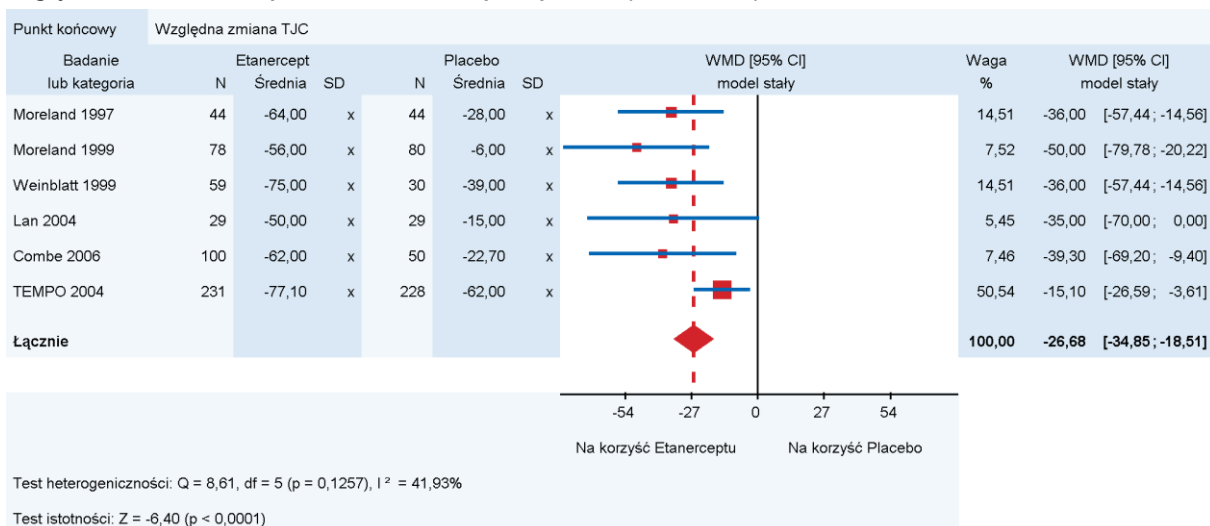
Tabela 108.
Bezwzględna zmiana TJC dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ETA		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ETA + MTX vs MTX + PLC							
Lan 2004	12 tyg.	29	-7,00 (bd)	29	-2,45 (bd)	-4,55 [-8,10; -1,00]	0,012

Względna zmiana liczby tkliwych stawów

Względną zmianę liczby tkliwych stawów (TJC) oceniano w 6 z 7 prac porównujących etanercept z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 12 do 104 tygodni.

We wszystkich badaniach deklarowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy etanerceptu (Tabela 109). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (12–104 tyg.) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść etanerceptu (WMD = -26,68 [-34,85; -18,51]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 47).

Wykres 47.**Względna zmiana TJC dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)****Tabela 109.****Względna zmiana TJC dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)**

Badanie	FU	ETA		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ETA vs PLC							
Moreland 1997	12 tyg.	44	-64 (bd)	44	-28 (bd)	-36,00 [-57,44; -14,56]	<0,001
Moreland 1999	12 tyg.	78	-55 (bd)	80	-15 (bd)	-40,00 [-63,83; -16,17]	<0,001
	24 tyg.	78	-56 (bd)	80	-6 (bd)	-50,00 [-79,78; -20,22]	<0,001
ETA + MTX vs MTX + PLC							
Weinblatt 1999	24 tyg.	59	-75 (bd)	30	-39 (bd)	-36,00 [-57,44; -14,56]	<0,001
Lan 2004	12 tyg.	29	-50 (bd)	29	-15 (bd)	-35,00 [-70,00; 0,00]	<0,05
TEMPO 2004	104 tyg.	231	-77,1 (bd)	228	-62,0 (bd)	-15,10 [-26,59; -3,61]	<0,01
ETA + SSZ vs SSZ + PLC							
Combe 2006	24 tyg.	100	-62,0 (bd)	50	-22,7 (bd)	-39,30 [-69,20; -9,40]	<0,01
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12–104 tyg.	541	ND	461	ND	-26,68 [-34,85; -18,51]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji, stosowania dodatkowych DMARD oraz długości trwania choroby. Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść etanerceptu odnośnie względnej zmiany TJC we wszystkich analizowanych podgrupach (Tabela 110).

Tabela 110.

Względna zmiana TJC dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	304 (3)	-37,31 [-51,82; -22,81]	0,9608
	24 tyg.	397 (3)	-40,41 [-55,45; -23,36]	0,7535
	104 tyg..	459 (1)	-15,1 [-26,59; -3,61]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	246 (2)	-40,78 [-58,18; -23,38]	0,4546
	MTX	606 (3)	-20,94 [-30,67; -11,21]	0,1731
	SSZ	150 (1)	-39,30 [-69,20; -9,40]	ND

8.1.13. Liczba obrzękniętych stawów

Bezwzględna zmiana liczby obrzękniętych stawów

Bezwzględną zmianę liczby obrzękniętych stawów (SJC) oceniano w 2 z 7 prac porównujących etanercept z placebo (Lan 2004, Chen 2006). W badaniu Lan 2004 dostępne były dane dla okresu obserwacji 12 tygodni. (Tabela 111). W badaniu Chen 2006 podano medianę zmiany SJC, co uniemożliwiło obliczenie średniej różnicy pomiędzy grupami.

Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów w grupie pacjentów otrzymujących etanercept w porównaniu z placebo (MD = -4,69 [-8,54; -0,84]; p = 0,017)

Tabela 111.

Bezwzględna zmiana SJC dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ETA		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ETA+MTX vs MTX + PLC							
Lan 2004	12 tyg.	29	-8,55 (bd)	29	-3,86 (bd)	-4,69 [-8,54; -0,84]	0,017

Względna zmiana liczby obrzękniętych stawów

Względną zmianę liczby obrzękniętych stawów (SJC) oceniano w 6 z 7 prac porównujących etanercept z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 12 do 104 tygodni.

We wszystkich badaniach autorzy badań deklarowali istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu (Tabela 112). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12–104 miesięcy) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść etanerceptu

(WMD = -27,45 [-35,86; -19,04]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 48).

Wykres 48

Względna zmiana SJC dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)

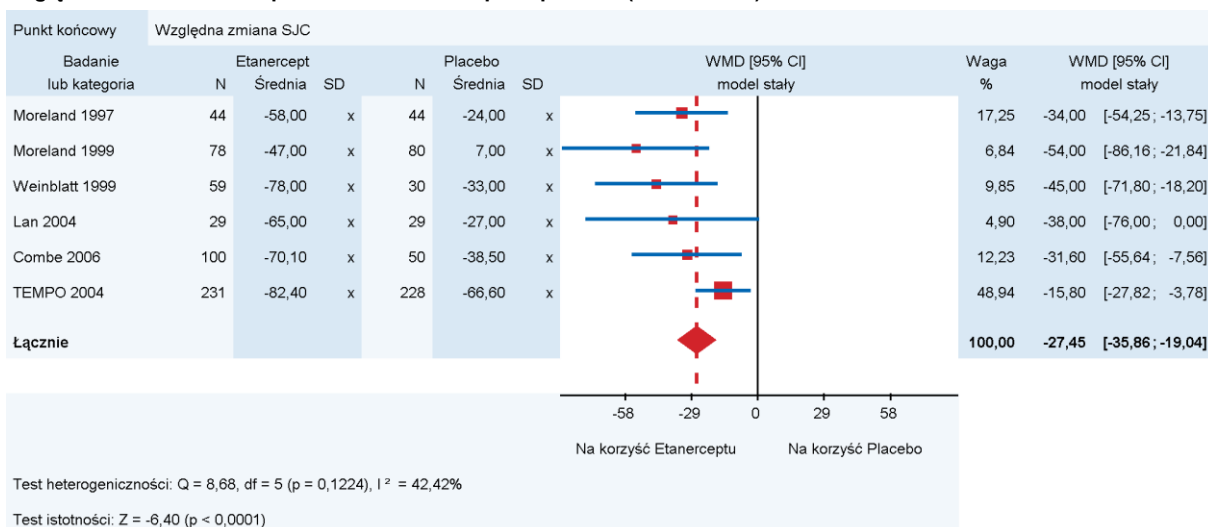


Tabela 112.

Względna zmiana SJC dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ETA		PLC		MD [95%CI] ^a	Wartość p*
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ETA vs PLC							
Moreland 1997	12 tyg.	44	-58 (bd)	44	-24 (bd)	-34,00 [-54,25; -13,75]	<0,001
Moreland 1999	12 tyg.	78	-47 (bd)	80	-1 (bd)	-46,00 [-73,40; -18,60]	<0,001
	24 tyg.	78	-47 (bd)	80	7 (bd)	-54,00 [-86,16; -21,84]	<0,001
ETA + MTX vs MTX + PLC							
Weinblatt 1999	24 tyg.	59	-78 (bd)	30	-33 (bd)	-45,00 [-71,80; -18,20]	<0,001
Lan 2004	12 tyg.	29	-65 (bd)	29	-27 (bd)	-38,00 [-76,00; 0,00]	<0,05
TEMPO 2004	104 tyg.	231	-82,4 (bd)	228	-66,6 (bd)	-15,80 [-27,82; -3,78]	<0,01
ETA + SSZ vs SSS + PLC							
Combe 2006	24 tyg.	100	-70,1 (bd)	50	-38,5 (bd)	-31,60 [-55,64; -7,56]	<0,01
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12-104 tyg.	541	ND	461	ND	-27,45 [-35,86; -19,04]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji i stosowania dodatkowych DMARD stwierdzając we wszystkich analizowanych podgrupach istotne statystycznie różnice na korzyść etanerceptu (Tabela 113).

Tabela 113.
Względna zmiana SJC dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%CI] ^a	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	304 (3)	-38,20 [-53,17; -23,23]	0,7879
	24 tyg.	397 (3)	-41,46 [-57,10; -25,82]	0,5229
	104 tyg.	459 (1)	-15,80 [-27,82; -3,78]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	246 (2)	-39,68 [-56,82; -22,54]	0,3024
	MTX	606 (3)	-22,02 [-32,56; -11,48]	0,1038
	SSZ	150 (1)	-31,60 [-55,64; -7,56]	ND

8.1.14. Ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta

Bezwzględna zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia przez pacjenta

Bezwzględną zmianę ogólnej oceny stanu zdrowia dokonywanej przez pacjenta (PGA) analizowano w 2 z 7 prac porównujących etanercept z placebo. W badaniu Lan 2004 dostępne były dane dla okresu obserwacji 12 tygodni. (Tabela 114). W badaniu Weinblatt 1999 podano medianę wartości na początku badania i po leczeniu, co uniemożliwia obliczenie średniej różnicy pomiędzy grupami.

W pracy Lan 2004 autorzy raportowali istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść etanerceptu ($p < 0,05$). Wyniki niniejszej analizy nie potwierdziły stanowiska autorów badania. Niemniej jednak uzyskany wynik kształtuje się na granicy istotności statystycznej (MD = -2,00 [-4,00; 0,00]). W takich sytuacjach za bardziej wiarygodny należy uznać wynik przedstawiony przez autorów badania, ponieważ bazuje on na danych pierwotnych.

Tabela 114.
Bezwzględna zmiana PGA dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ETA		PLC		MD [95%CI] ^a	p*
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ETA + MTX vs MTX + PLC							
Lan 2004	12 tyg.	29	-2,83 (bd)	29	-0,83 (bd)	-2,00 [-4,00; 0,00]	<0,05

Względna zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia przez pacjenta

Względna zmianę ogólnej oceny stanu zdrowia dokonywanej przez pacjenta (PGA) analizowano w 3 z 7 prac porównujących etanercept z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 12 do 104 tygodni.

We wszystkich badaniach deklarowano istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu (Tabela 115). Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji z każdego badania (12–104 miesiące) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść etanerceptu (WMD = -27,09 [-38,97; -15,22]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 49).

Wykres 49

Względna zmiana PGA dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)

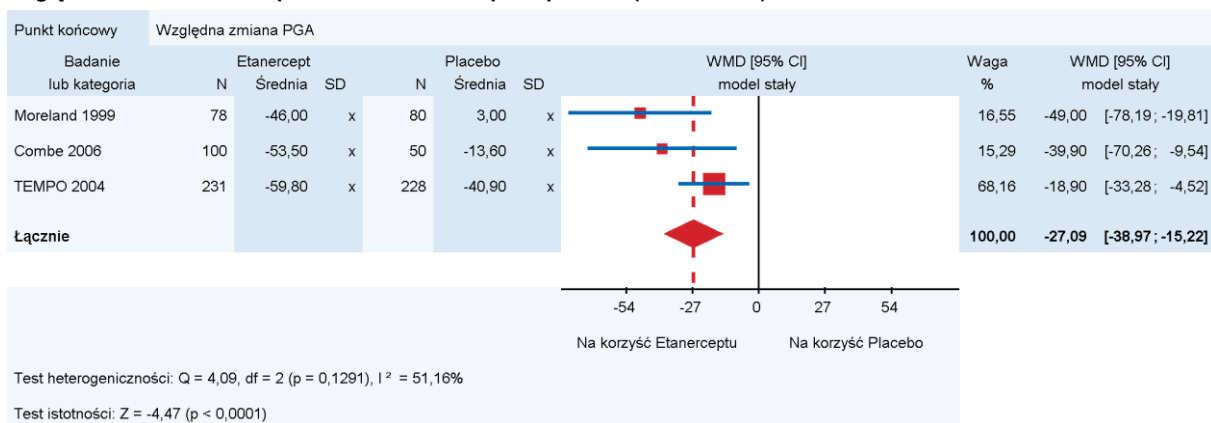


Tabela 115.

Względna zmiana PGA dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	ETA		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ETA vs PLC							
Moreland 1999	12 tyg.	78	-46 (bd)	80	-3 (bd)	-43,00 [-68,61; -17,39]	<0,001
	24 tyg.	78	-46 (bd)	80	3 (bd)	-49,00 [-78,19; -19,81]	<0,001
ETA + SSZ vs SSZ + PLC							
Combe 2006	24 tyg.	100	-53,5 (bd)	50	-13,6 (bd)	-39,90 [-70,26; -9,54]	<0,01
ETA + MTX vs MTX + PLC							

Badanie	FU	ETA		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
TEMPO 2004	104 tyg.	231	-59,8 (bd)	228	-40,9 (bd)	-18,90 [-33,28; -4,52]	<0,01
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12-104 tyg.	409	ND	358	ND	-27,09 [-38,97; -15,22]	ND

Analizę w podgrupach przeprowadzono w zależności od długości okresu obserwacji oraz stosowania dodatkowych DMARD. Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść etanerceptu we wszystkich analizowanych podgrupach (Tabela 116).

Tabela 116.
Względna zmiana PGA dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [95%CI] ^a	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	158 (1)	-43,00 [-68,61; -17,39]	ND
	24 tyg.	308 (2)	-44,63 [-65,67; -23,59]	0,6719
	104 tyg.	459 (1)	-18,90 [-33,28; -4,52]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	158 (1)	-49,00 [-78,19; -19,81]	ND
	MTX	459 (1)	-18,90 [-33,28; -4,52]	ND
	SSZ	150 (1)	-39,90 [-70,26; -9,54]	ND

8.1.15. Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności

Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności raportowano w 6 z 7 badań porównujących etanercept z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 12 do 104 tygodni.

W 5 badaniach deklarowano istotne statystycznie różnice na korzyść etanerceptu, natomiast w jednej pracy (Lan 2004) różnice nie były znamienne statystycznie (Tabela 117). Kumulacja wyników 6 prac dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (od 12 do 104 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść etanerceptu (RR = 0,24 [0,17; 0,36]). NNT wynosi 5,72 [4,64; 7,48] co oznacza, że stosując u 6 pacjentów etanercept zamiast placebo przez 12–104 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wycofania z badania z powodu braku skuteczności. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 50).

Wykres 50.

Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)

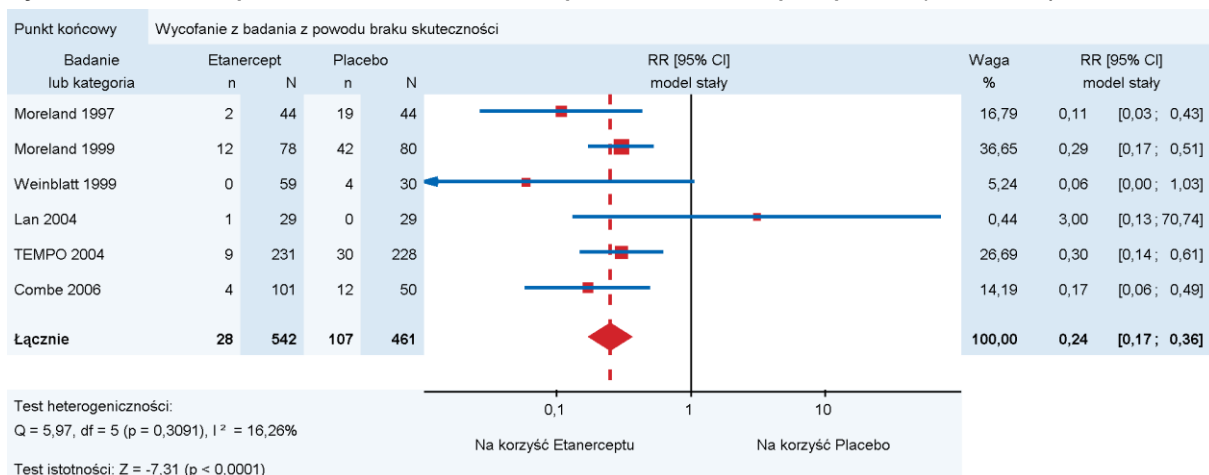


Tabela 117.

Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT /NNH [95%CI]	p
ETA vs PLC							
Moreland 1997	12 tyg.	2/44 (5%)	19/44 (43%)	0,11 [0,03; 0,43]	-0,39 [-0,55; -0,23]	2,59 [1,83; 4,39]	bd
Moreland 1999	24 tyg.	12/78 (15%)	42/80 (53%)	0,29 [0,17; 0,51]	-0,37 [-0,51; -0,24]	2,69 [1,97; 4,25]	<0,001
ETA + MTX vs MTX + PLC							
Weinblatt 1999	24 tyg.	0/59 (0%)	4/30 (13%)	0,06 [0,00; 1,03]	-0,13 [-0,26; -0,01]	7,50 [3,85; 138,61]	bd
Lan 2004	12 tyg.	1/29 (3%)	0/29 (0%)	3,00 [0,13; 70,74]	0,03 [-0,06; 0,12]	NS	bd
TEMPO 2004	52 tyg.	6/231 (3%)	21/228 (9%)	0,28 [0,12; 0,69]	-0,07 [-0,11; -0,02]	15,12 [9,18; 42,81]	0,0027
	104 tyg.	9/231 (4%)	30/228 (13%)	0,30 [0,14; 0,61]	-0,09 [-0,14; -0,04]	10,80 [6,99; 23,73]	bd
ETA + SSZ vs SSZ + PLC							
Combe 2006	24 tyg.	4/101 (4%)	12/50 (24%)	0,17 [0,06; 0,49]	-0,20 [-0,32; -0,08]	4,99 [3,08; 13,15]	<0,001
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12–104 tyg.	28/542 (5%)	107/461 (23%)	0,24 [0,17; 0,36]	-0,17 [-0,22; -0,13]	5,72 [4,64; 7,48]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji i stosowania dodatkowych DMARD, stwierdzając istotne statystycznie różnice na korzyść etanerceptu we wszystkich analizowanych podgrupach (Tabela 118).

Tabela 118.

Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	2	3/73 (4%)	19/73 (26%)	0,41 [0,02; 10,35]	0,0574
	24 tyg.	3	16/238 (7%)	58/160 (35%)	0,24 [0,15; 0,39]	0,3871
	52 tyg.	1	6/231 (3%)	21/228 (9%)	0,28 [0,12; 0,69]	ND
	104 tyg.	1	9/231 (4%)	30/228 (13%)	0,30 [0,14; 0,61]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	2	14/122 (11%)	61/124 (49%)	0,23 [0,14; 0,39]	0,1707
	MTX	3	10/319 (3%)	34/287 (12%)	0,29 [0,15; 0,56]	0,1918
	SSZ	1	4/101 (4%)	12/50 (24%)	0,17 [0,06; 0,49]	ND

8.1.16. Podsumowanie wyników analizy skuteczności etanercept vs placebo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania etanerceptu z placebo (Tabela 119).

Tabela 119.

Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania etanercept vs placebo

Punkt końcowy	N (liczba RCT)	RR / RB / WMD [95%CI]	NNT [95%CI]	GRADE
Punkty końcowe dychotomiczne				
Śmiertelność	547 (2)	RR = 0,60 [0,08; 4,47]	NS	Średni
Odpowiedź ACR20	1 002 (6)	RB = 2,85 [1,40; 5,81]	2,26 [1,61; 3,76]	Niski
Odpowiedź ACR50	1 002 (6)	RB = 4,96 [2,11; 11,66]	2,64 [2,21; 3,27]	Niski
Odpowiedź ACR70	914 (5)	RB = 6,40 [2,00; 20,49]	4,84 [3,70; 7,00]	Niski
Remisja choroby wg DAS	459 (1)	RB = 2,58 [1,84; 3,61]	4,02 [3,05; 5,88]	Średni
Remisja choroby wg DAS28	459 (1)	RB = 2,25 [1,65; 3,06]	4,24 [3,15; 6,49]	Średni
Brak progresji zmian radiologicznych (zmiana mTSS ≤0)	430 (1)	RB = 1,39 [1,21; 1,61]	4,67 [3,31; 7,90]	Średni
Brak progresji zmian radiologicznych (zmiana mTSS ≤0,5)	430 (1)	RB = 1,40 [1,22; 1,60]	4,40 [3,21; 7,04]	Średni
Poprawa wg HAQ-DI	459 (1)	RB = 1,29 [1,02; 1,63]	10,05 [5,31; 94,23]	Średni
Klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI	459 (1)	RB = 1,12 [1,02; 1,22]	11,17 [6,25; 52,14]	Wysoki
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	1 003 (6)	RR = 0,24 [0,17; 0,36]	5,72 [4,64; 7,48]	Średni
Punkty końcowe ciągłe				
Względna zmiana wskaźnika DAS	150 (1)	MD = -30,10 [-53,00; -7,20]	x	Średni
Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	667 (3)	MD = -0,41 [-0,76; -0,06] ^a	x	Średni
Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	856 (4)	WMD = -22,32 [-30,32; -13,83]	x	Średni
Bezwzględna zmiana TJC	48 (1)	MD = -4,55 [-8,10; -1,00]	x	Średni
Względna zmiana TJC	1 002 (6)	WMD = -26,68 [-34,85; -18,51]	x	Średni
Bezwzględna zmiana SJC	58 (1)	MD = -4,69 [-8,54; -0,84]	x	Średni
Względna zmiana SJC	1 002 (6)	WMD = -27,45 [-35,86; -19,04]	x	Średni

Punkt końcowy	N (liczba RCT)	RR / RB / WMD [95%CI]	NNT [95%CI]	GRADE
Bezwzględna zmiana PGA	58 (1)	MD = -2,00 [-4,00; 0,00]	x	Niski
Względna zmiana PGA	767 (3)	WMD = -27,09 [-38,97; -15,22]	x	Średni

a) wynik z badania Lan 2004

8.2. Analiza bezpieczeństwa

8.2.1. Wycofanie z badania ogółem

Wycofanie z badania ogółem raportowano w 5 z 7 prac porównujących etanercept z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 12 do 52 tygodni.

W 4 pracach deklarowano istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu, natomiast w jednym badaniu (Lan 2004) różnice między grupami nie były znamienne statystycznie (Tabela 120). Kumulacja wyników 5 prac dla 12-52 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść etanerceptu (RR=0,37 [0,23; 0,60]). NNT wynosi 4,47 [2,66; 14,10], co oznacza, że stosując u 5 pacjentów etanercept zamiast placebo przez 12-52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wycofania z badania bez względu na przyczynę. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, której przyczyn nie udało się jednoznacznie ustalić (Wykres 51).

Wykres 51.

Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)

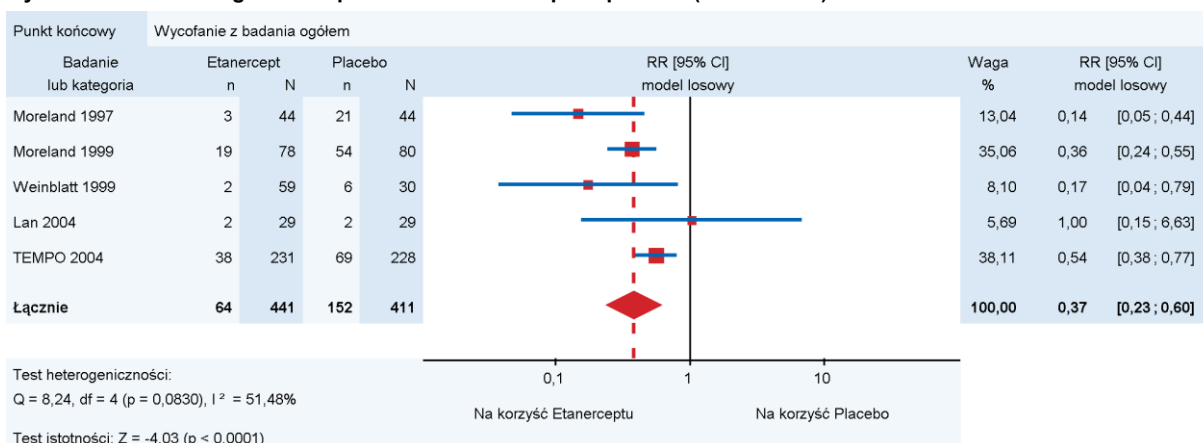


Tabela 120.

Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
---------	----	-----------	-----------	------------	------------	-------------	---

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ETA vs PLC							
Moreland 1997	12 tyg.	3/44 (7%)	21/44 (48%)	0,14 [0,05; 0,40]	-0,41 [-0,57; -0,24]	2,44 [1,74; 4,10]	bd
Moreland 1999	24 tyg.	19/78 (24%)	54/80 (68%)	0,36 [0,23; 0,55]	-0,43 [-0,57; -0,29]	2,32 [1,75; 3,43]	<0,001
ETA + MTX vs MTX +PLC							
Weinblatt 1999	24 tyg.	2/59 (3%)	6/30 (20%)	0,17 [0,04; 0,79]	-0,17 [-0,32; -0,02]	6,02 [3,16; 63,69]	bd
Lan 2004	12 tyg.	2/29 (7%)	2/29 (7%)	1,00 [0,15; 6,63]	0,00 [-0,13; 0,13]	NS	bd
TEMPO 2004	52 tyg.	38/231 (16%)	69/228 (30%)	0,54 [0,38; 0,77]	-0,14 [-0,21; -0,06]	7,24 [4,66; 16,21]	bd
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12-52 tyg.	64/441 (155)	152/411 (37%)	0,37 [0,23; 0,60]	-0,22 [-0,38; -0,07]	4,47 [2,66; 14,10]	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji i stosowania dodatkowych DMARD, stwierdzając istotne statystycznie różnice na korzyść etanerceptu we wszystkich analizowanych podgrupach (Tabela 121).

Tabela 121.

Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	2	5/73 (7%)	23/73 (32%)	0,32 [0,05; 2,16]	0,0819
	24 tyg.	2	21/137 (15%)	60/110 (54%)	0,34 [0,22; 0,50]	0,3507
	52 tyg.	1	38/231 (16%)	69/228 (30%)	0,54 [0,38; 0,77]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	2	22/122 (18%)	75/124 (60%)	0,30 [0,20; 0,45]	0,1218
	MTX	3	42/319 (13%)	77/287 (27%)	0,52 [0,37; 0,72]	0,2777

8.2.2. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych raportowano w 5 z 7 prac porównujących etanercept z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 12 do 104 tygodni.

W żadnym badaniu nie deklarowano istotnych statystycznie różnic między etanerceptem a placebo (Tabela 122). Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego

badania (12-104 tygodni) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem a placebo odnośnie wycofania z badania z powodu działań niepożądanych (RR = 0,74 [0,51; 1,06]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 52).

Wykres 52.

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)

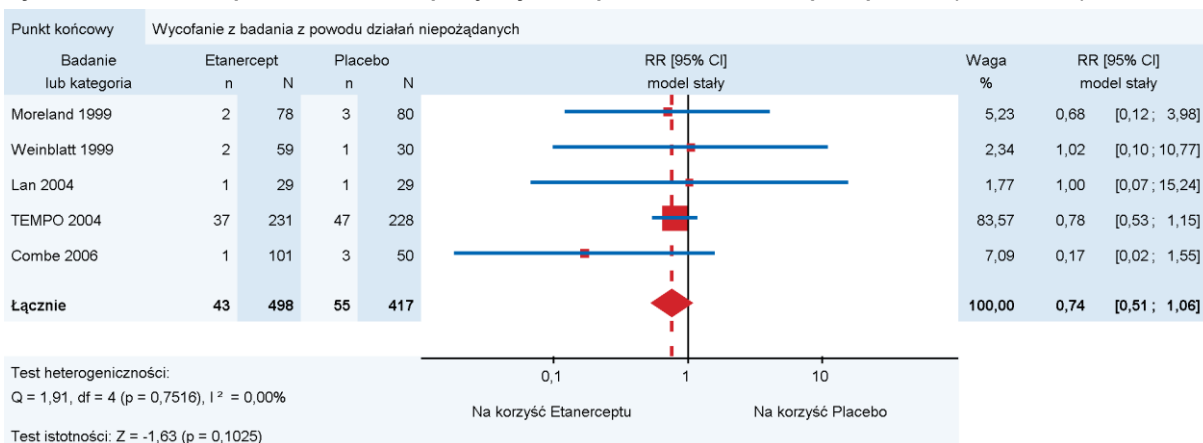


Tabela 122.

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	P
ETA vs PLC							
Moreland 1999	24 tyg.	2/78 (3%)	3/80 (4%)	0,68 [0,12; 3,98]	-0,01 [-0,07; 0,04]	NS	bd
ETA + MTX vs MTX +PLC							
Weinblatt 1999	24 tyg.	2/59 (3%)	1/30 (3%)	1,02 [0,10; 10,77]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS	bd
Lan 2004	12 tyg.	1/29 (3%)	1/29 (3%)	1,00 [0,07; 15,24]	0,00 [-0,09; 0,09]	NS	bd
TEMPO 2004	52 tyg.	24/231 (10%)	32/228 (14%)	0,74 [0,45; 1,22]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NS	NS
	104 tyg.	37/231 (16%)	47/228 (21%)	0,78 [0,53; 1,15]	-0,05 [-0,12; 0,02]	NS	NS
ETA + SSZ vs SSZ+PLC							
Combe 2006	24 tyg.	1/101 (1%)	3/50 (6%)	0,17 [0,02; 1,55]	-0,05 [-0,15; 0,02]	NS	NS
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12-104 tyg.	43/498 (9%)	55/417 (13%)	0,74 [0,51; 1,06]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji, stosowania dodatkowych DMARD oraz długości trwania choroby, nie stwierdzając istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem a placebo w żadnej z analizowanych podgrup (Tabela 123).

Tabela 123.

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	1	1/29 (3%)	1/29 (3%)	1,00 [0,07; 15,24]	ND
	24 tyg.	3	5/238 (2%)	7/160 (4%)	0,49 [0,16; 1,49]	0,4928
	52 tyg.	1	24/231 (10%)	32/228 (14%)	0,74 [0,45; 1,22]	ND
	104 tyg.	1	37/231 (16%)	47/228 (21%)	0,78 [0,53; 1,15]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	NIE	1	2/78 (3%)	3/80 (4%)	0,68 [0,12; 3,98]	ND
	MTX	3	40/319 (13%)	49/287 (17%)	0,79 [0,54; 1,15]	0,9612
	SSZ	1	1/101 (1%)	3/50 (6%)	0,17 [0,02; 1,55]	ND

8.2.3. Działania niepożądane ogółem

Wystąpienie działań niepożądanych ogółem raportowano w 3 z 7 prac porównujących etanercept z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 12 do 104 tygodni.

W żadnym badaniu nie deklarowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 124). W badaniu Lan 2004 raportowano liczbę zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie terapii, a nie liczbę pacjentów, u których odnotowano wystąpienie działań niepożądanych, dlatego wyników tej pracy nie można skumulować z wynikami pozostałych badań. Metaanaliza wyników 2 prac dla 24-104 tygodni obserwacji nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 1,03 [0,95; 1,11]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 53).

Wykres 53

Wystąpienie działań niepożądanych ogółem dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)

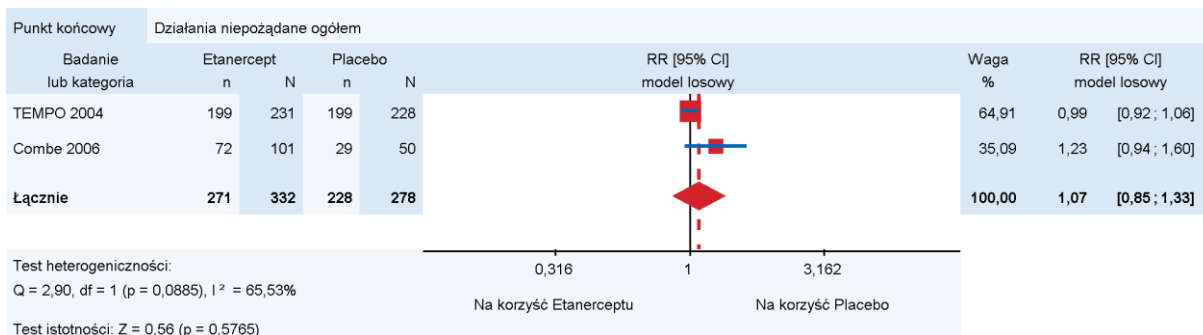


Tabela 124.

Wystąpienie działań niepożądanych ogółem dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
ETA + MTX vs MTX+PLC							
Lan 2004	12 tyg.	94 zdarzeń / 29 pacjentów	98 zdarzeń / 29 pacjentów	ND	ND	ND	NS
TEMPO 2004	52 tyg.	187/231 (81%)	185/228 (81%)	1,00 [0,91; 1,09]	-0,00 [-0,07; 0,07]	NS	bd
	104 tyg.	199/231 (86%)	199/228 (87%)	0,99 [0,92; 1,06]	0,01 [-0,07; 0,05]	NS	bd
ETA + SSZ vs SSZ+PLC							
Combe 2006 ^a	24 tyg.	72/101 (71%)	29/50 (58%)	1,23 [0,94; 1,60]	0,13 [-0,03; 0,30]	NS	NS
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	12-104 tyg.	271/332 (82%)	228/278 (82%)	1,07 [0,85; 1,33]	0,04 [-0,10; 0,18]	NS	NS

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji, stosowania dodatkowych DMARD oraz długości trwania choroby. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem a placebo w żadnej z analizowanych podgrup (Tabela 125).

Tabela 125.

Wystąpienie działań niepożądanych dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	24 tyg.	1	72/101 (71%)	29/50 (58%)	1,23 [0,94; 1,60]	ND
	52 tyg.	1	187/231 (81%)	185/228 (81%)	1,00 [0,91; 1,09]	ND
	104 tyg.	1	199/231 (86%)	199/228 (87%)	0,99 [0,92; 1,06]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	MTX	1	199/231 (86%)	199/228 (87%)	0,99 [0,92; 1,06]	ND
	SSZ	1	72/101 (71%)	29/50 (58%)	1,23 [0,94; 1,60]	ND

8.2.4. Ciężkie działania niepożądane

Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych raportowano w 2 z 7 prac porównujących etanercept z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 24 do 104 tygodni.

W żadnym badaniu nie deklarowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem a placebo (Tabela 126). Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (24–104 tygodni) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami

(RR = 1,29 [0,90; 1,85]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 54).

Wykres 54.

Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)

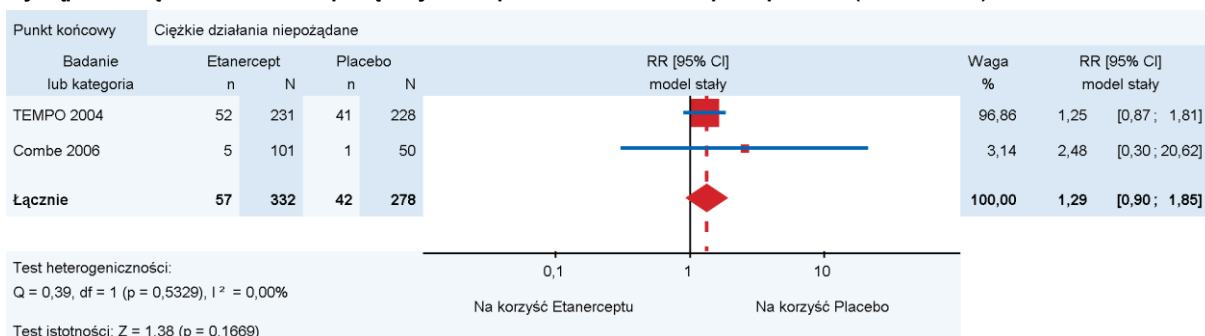


Tabela 126.

Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
ETA + MTX vs MTX +PLC							
TEMPO 2004	52 tyg.	19/231 (8%)	27/228 (12%)	0,70 [0,40; 1,21]	-0,04 [-0,09; 0,02]	NS	bd
	104 tyg.	52/231 (23%)	41/228 (18%)	1,25 [0,87; 1,81]	0,05 [-0,03; 0,12]	NS	bd
ETA + SSZ vs SSZ + PLC							
Combe 2006	24 tyg.	5/101 (5%)	1/50 (2%)	2,48 [0,30; 20,62]	0,03 [-0,03; 0,09]	NS	NS
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	24-104 tyg.	57/332 (17%)	42/278 (15%)	1,29 [0,90; 1,85]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS	ND

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji i stosowania dodatkowych DMARD, nie stwierdzając istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem a placebo w żadnej z analizowanych podgrup (Tabela 127).

Tabela 127.

Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
-----------	----------	------------	-----------	-----------	-------------------------	----

Długość okresu obserwacji	24 tyg.	1	5/101 (5%)	1/50 (2%)	2,48 [0,30; 20,62]	ND
	52 tyg.	1	19/231 (8%)	27/228 (12%)	0,69 [0,40; 1,21]	ND
	104 tyg.	1	52/231 (23%)	41/228 (18%)	1,25 [0,87; 1,81]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	MTX	1	52/231 (23%)	41/228 (18%)	1,25 [0,87; 1,81]	ND
	SSZ	1	5/101 (5%)	1/50 (2%)	2,48 [0,30; 20,62]	ND

8.2.5. Infekcje ogółem

Wystąpienie infekcji raportowano w 3 z 7 prac porównujących etanercept z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 24 do 104 tygodni.

W żadnym badaniu nie deklarowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 128). Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (24-104 tygodni) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 0,99 [0,90; 1,10]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 55).

Wykres 55.
Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)

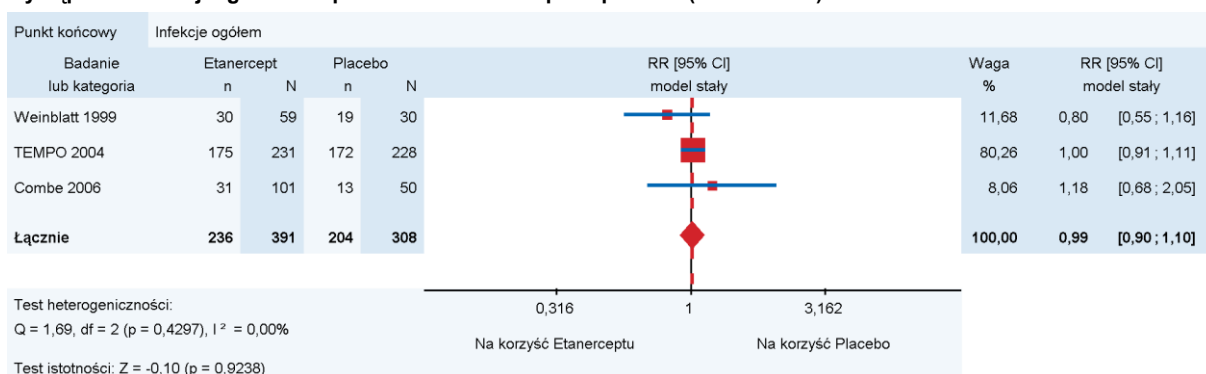


Tabela 128.
Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
ETA + MTX vs MTX + PLC							

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
Weinblatt 1999	24 tyg.	30/59 (51%)	19/30 (63%)	0,80 [0,55; 1,16]	-0,12 [-0,34; 0,09]	NS	0,37
TEMPO 2004	52 tyg.	154/231 (67%)	147/228 (64%)	1,03 [0,91; 1,18]	0,02 [-0,06; 0,11]	NS	NS
	104 tyg..	175/231 (76%)	172/228 (75%)	1,00 [0,91; 1,11]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS	bd
ETA + SSZ vs SSZ +PLC							
Combe 2006	24 tyg.	31/101 (31%)	13/50 (26%)	1,18 [0,68; 2,05]	0,05 [-0,10; 0,20]	NS	bd
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	24-104 tyg.	236/391 (60%)	204/308 (66%)	0,99 [0,90; 1,10]	-0,00 [-0,07; 0,06]	NS	ND

Analizę w podgrupach przeprowadzono w zależności od długości okresu obserwacji oraz stosowania dodatkowych DMARD. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnej z analizowanych podgrup (Tabela 129).

Tabela 129.
Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI _{95%}]	TH
Długość okresu obserwacji	24 tyg.	2	61/160 38%	32/80 (40%)	0,96 [0,69; 1,32]	0,2333
	52 tyg.	1	154/231 (67%)	147/228 (64%)	1,03 [0,91; 1,18]	ND
	104 tyg.	1	175/231 (76%)	172/228 (75%)	1,00 [0,91; 1,11]	ND
Stosowanie dodatkowych DMARD	ETA + MTX	2	205/290 (71%)	191/258 (74%)	0,98 [0,88; 1,08]	0,2479
	ETA + SSZ	1	31/101 (31%)	13/50 (26%)	1,18 [0,68; 2,05]	ND

8.2.6. Ciężkie infekcje

Wystąpienie ciężkich infekcji raportowano w 1 z 7 prac porównujących etanercept z placebo. W badaniu dostępne były dane dla okresu 52 i 104 tygodni obserwacji.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem a placebo odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich infekcji w obydwu okresach obserwacji (Tabela 130).

Tabela 130.
Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNTH [95%CI]	p
---------	----	-----------	-----------	------------	------------	--------------	---

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNTH [95%CI]	p
TEMPO 2004	52 tyg.	10/231 (4%)	10/228 (4%)	0,99 [0,42; 2,33]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS	NS
	104 tyg.	13/231 (6%)	15/228 (7%)	0,86 [0,42; 1,76]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	bd

8.2.7. Nowotwory złośliwe

Wystąpienie nowotworów złośliwych raportowano w 2 z 7 prac porównujących etanercept z placebo. Okres obserwacji wynosił od 24 do 104 tygodni.

W badaniu Combe 2006 nie odnotowano żadnego przypadku nowotworu złośliwego w okresie 24 tygodni, natomiast w pracy TEMPO 2004 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 131).

Tabela 131.

Wystąpienie nowotworów złośliwych dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
ETA + MTX vs MTX + PLC							
TEMPO 2004	52 tyg.	1/231 (<1%)	1/228 (<1%)	0,99 [0,06; 15,68]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	bd
	104 tyg.	5/231 (2%)	2/228 (1%)	2,47 [0,48; 12, 59]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	bd
ETA + SSZ vs SSZ + PLC							
Combe 2006	24 tyg.	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	nd

8.2.8. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa etanercept vs placebo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania etanerceptu z placebo (Tabela 132).

Tabela 132.

Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania etanercept vs placebo

Punkt końcowy	N (liczba RCT)	RR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	GRADE
Wycofanie z badania ogółem	852 (5)	0,37 [0,23; 0,60]	NNT = 4,47 [2,66; 14,10],	Niski
Wycofanie z badania z powodu AE	915 (5)	0,74 [0,51; 1,06]	NS	Niski
AE ogółem	610 (2)	1,07 [0,85; 1,33]	NS	Niski
Ciężkie AE	610 (2)	1,29 [0,90; 1,85]	NS	Niski
Infekcje ogółem	699 (3)	0,99 [0,90; 1,10]	NS	Średni
Ciężkie infekcje	459 (1)	0,86 [0,42; 1,76]	NS	Średni
Nowotwory złośliwe	459 (1)	2,47 [0,48; 12, 59]	NS	Średni

9. ANALIZA KLINICZNA DLA PORÓWNIANIA INF VS PLC

Do analizy skuteczności włączono 5 randomizowanych badań klinicznych (Rozdz. 5.2.4) porównujących bezpośrednio infliksimab z placebo w skojarzeniu z metotreksatem, po niepowdzeniu wcześniejszej terapii tradycyjnymi DMARD. Okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosił od 14 tygodni do 104 tygodni

9.1. Analiza skuteczności

9.1.1. Śmiertelność

Zgony raportowano w 3 z 5 prac porównujących infliksimab z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 14 do 28 tygodni.

W badaniu Abe 2005 nie odnotowano żadnego zgonu. W pozostałych pracach odnotowano pojedyncze przypadki zgonów ($\leq 1\%$), bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 133). Kumulacja wyników dwóch prac dla 22–28 tygodni nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 1,38 [0,18; 10,90]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 56).

Wykres 56.
Zgony raportowane w badaniach dla porównania infliksimab vs placebo

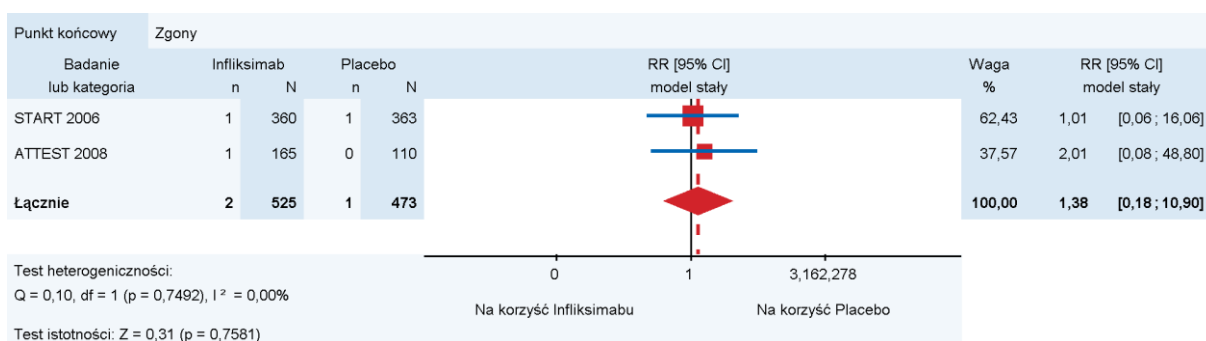


Tabela 133.
Zgony raportowane w badaniach dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
START 2006	22 tyg.	1/360 (<1%)	1/363 (<1%)	1,01 [0,06; 16,06]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	bd

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
ATTEST 2008	28 tyg.	1/165 (1%)	0/110 (0%)	2,01 [0,08; 48,80]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	bd
Abe 2005	14 tyg.	0/48 (0%)	0/47 (0%)	ND	ND	ND	bd
Metaanaliza	22–28 tyg.	2/525 (0,4)	1/473 (0,2)	1,38 [0,18; 10,90]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	x

9.1.2. Odpowiedź ACR20

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 oceniano we wszystkich 5 pracach porównujących infliksimab z placebo. W badaniach dostępne były dane dla okresu obserwacji od 14 do 54 tygodni.

We wszystkich pracach dla każdego okresu obserwacji, autorzy prac deklarowali istotną statystycznie różnicę na korzyść infliksimabu (Tabela 134). Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (14–54 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść infliksimabu (RB = 1,91 [1,48; 2,48]). NNT wynosi 3,63 [2,98; 4,62], co oznacza, że stosując u 4 pacjentów infliksimab zamiast placebo przez 14–54 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź ACR20. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 135).

Wykres 57.
Uzyskanie ACR20 dla porównania infliksimab vs placebo

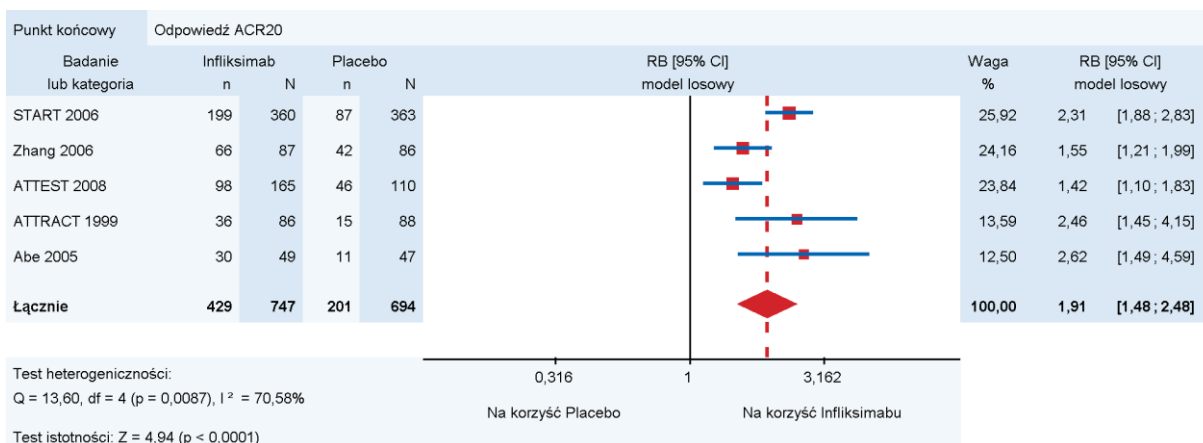


Tabela 134.
Uzyskanie ACR20 dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
START 2006	22 tyg.	199/360 (55%)	87/363 (24%)	2,31 [1,88; 2,83]	0,31 [0,25; 0,38]	3,19 [2,63; 4,07]	<0,001
Zhang 2006	18 tyg.	66/87 (76%)	42/86 (49%)	1,55 [1,21; 1,99]	0,27 [0,13; 0,41]	3,70 [2,45; 7,60]	0,0003
ATTEST 2008	28 tyg.	98/165 (59%)	46/110 (42%)	1,42 [1,10; 1,83]	0,18 [0,06; 0,29]	5,69 [3,40; 17,55]	0,006
ATTRACT 1999	30 tyg.	43/86 (50%)	18/88 (20%)	2,44 [1,54; 3,88]	0,30 [0,16; 0,43]	3,38 [2,32; 6,24]	<0,001
	54 tyg.	36/86 (42%)	15/88 (17%)	2,46 [1,45; 4,15]	0,25 [0,12; 0,38]	4,03 [2,64; 8,50]	<0,001
Abe 2005	14 tyg.	30/49 (61%)	11/47 (23%)	2,62 [1,49; 4,59]	0,38 [0,20; 0,56]	2,64 [1,78; 5,11]	<0,05
Metaanaliza	14–54 tyg.	429/747 (57,4)	201/694 (29,0)	1,91 [1,48; 2,48]	0,28 [0,22; 0,34]	3,63 [2,98; 4,62]	x

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść infliksimabu we wszystkich analizowanych okresach obserwacji. W podgrupie, w której okres obserwacji wynosił 28–30 tyg. stwierdzono heterogeniczność statystycznie istotną (Tabela 135).

Tabela 135.
Uzyskanie ACR20 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	14 tyg.	1	30/49 (61%)	11/47 (23%)	2,62 [1,49; 4,59]	ND
	18 tyg.	1	66/87 (76%)	42/86 (49%)	1,55 [1,21; 1,99]	ND
	22 tyg.	1	199/360 (55%)	87/363 (24%)	2,31 [1,88; 2,83]	ND
	28-30 tyg.	2	141/251 (56,2)	64/198 (32,3)	1,80 [1,05; 3,07]	0,0413
	54 tyg.	1	36/86 (42%)	15/88 (17%)	2,46 [1,45; 4,15]	ND

9.1.3. Odpowiedź ACR50

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 oceniano we wszystkich 5 pracach porównujących infliksimab z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 14 do 54 tygodni.

Istotne statystycznie różnice na korzyść infliksimabu deklarowano we wszystkich pracach (Tabela 136). Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (14–54 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść infliksimabu (RB = 2,38 [1,70; 3,32]). NNT wynosi 5,21 [4,29; 6,62], co oznacza, że stosując u 6 pacjentów infliksimab zamiast placebo przez 14–54 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź ACR50. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 137).

Wykres 58.
Uzyskanie ACR50 dla porównania infliksimab vs placebo

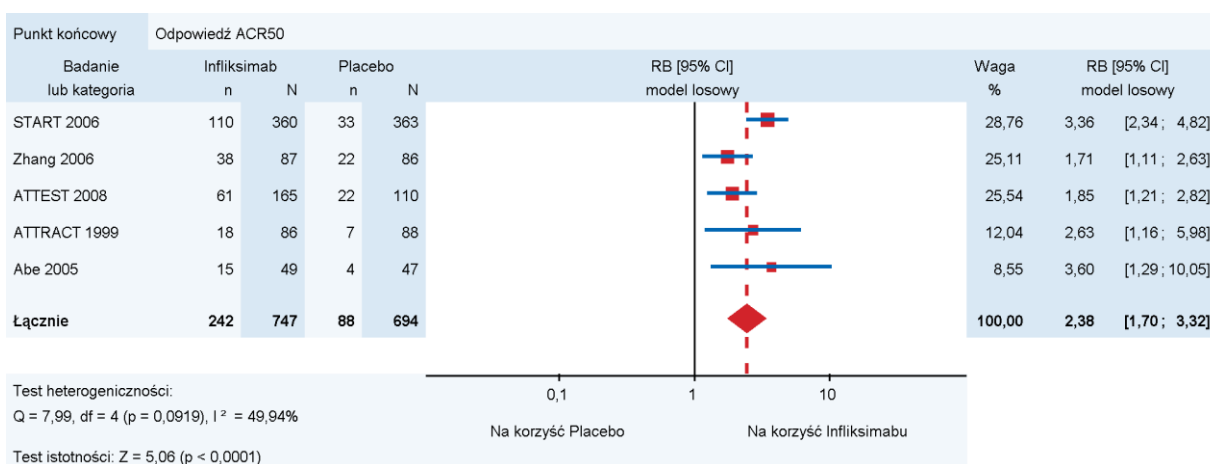


Tabela 136.
Uzyskanie ACR50 dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
START 2006	22 tyg.	110/360 (31%)	33/363 (9%)	3,36 [2,34; 4,82]	0,21 [0,16; 0,27]	4,66 [3,69; 6,30]	<0,001
Zhang 2006	18 tyg.	38/87 (44%)	22/86 (26%)	1,71 [1,11; 2,63]	0,18 [0,04; 0,32]	5,53 [3,12; 23,92]	0,011
ATTEST 2008	28 tyg.	61/165 (37%)	22/110 (20%)	1,85 [1,21; 2,82]	0,17 [0,06; 0,27]	5,89 [3,64; 15,44]	0,004
ATTRACT 1999	30 tyg.	23/86 (27%)	4/88 (5%)	5,88 [2,12; 16,31]	0,22 [0,12; 0,33]	4,50 [3,08; 8,42]	<0,001
	54 tyg.	18/86 (21%)	7/88 (8%)	2,63 [1,16; 5,98]	0,13 [0,03; 0,23]	7,71 [4,30; 37,24]	0,027
Abe 2005	14 tyg.	15/49 (31%)	4/47 (9%)	3,60 [1,29; 10,05]	0,22 [0,07; 0,37]	4,52 [2,68; 14,43]	<0,05
Metaanaliza	14–54 tyg.	242/747	88/694	2,38 [1,70; 3,32]	0,19 [0,15; 0,23]	5,21 [4,29; 6,62]	x

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji, stwierdzając istotne statystycznie różnice na korzyść infliksimabu w większości analizowanych okresach obserwacji, z wyjątkiem analizy w podgrupie leczonej przez 28-30 tygodni. W podgrupie, w której okres obserwacji wynosił 28–30 tyg. stwierdzono heterogeniczność statystyczną (Tabela 137).

Tabela 137.
Uzyskanie ACR50 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	14 tyg.	1	15/49 (31%)	4/47 (9%)	3,60 [1,29; 10,05]	ND
	18 tyg.	1	38/87 (44%)	22/86 (26%)	1,71 [1,11; 2,63]	ND
	22 tyg.	1	110/360 (31%)	33/363 (9%)	3,36 [2,34; 4,82]	ND
	28-30 tyg.	2	84/251 (33,5)	26/198 (13,1)	3,00 [0,96; 9,40]	0,0362
	54 tyg.	1	18/86 (21%)	7/88 (8%)	2,63 [1,16; 5,98]	ND

9.1.4. Odpowiedź ACR70

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 oceniano we wszystkich 5 pracach porównujących infliksimab z placebo. Dane dostępne były dla okresu obserwacji od 14 do 54 tygodni.

W większości badań stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść infliksimabu, jedynie w badaniu Zhang 2006 różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie. W badaniu Abe 2006 wartość parametru względnego wykazała brak statystycznych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (RB = 10,56 [0,60; 185,85]), podczas gdy wartość parametru bezwzględnego wskazuje na znamienne statystycznie różnicę na korzyść infliksimabu (RD = 0,10 [0,01; 0,19], Tabela 138). Kumulacja wyników dla 14–54 tygodni wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść infliksimabu (RB = 2,70 [1,92; 3,78]). NNT wynosi 9,92 [7,57; 14,39], co oznacza, że stosując u 10 pacjentów infliksimab zamiast placebo przez 14–54 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź ACR70. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 59).

Wykres 59.
Uzyskanie ACR70 dla porównania infliksimab vs placebo

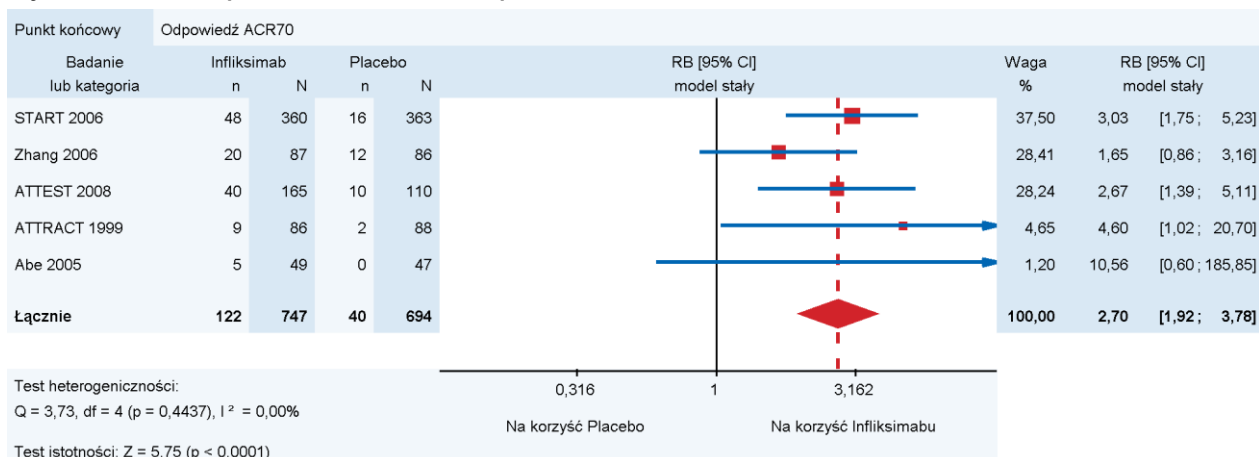


Tabela 138.
Uzyskanie ACR70 dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
START 2006	22 tyg.	48/360 (13%)	16/363 (4%)	3,03 [1,75; 5,23]	0,09 [0,05; 0,13]	11,20 [7,68; 20,71]	<0,001
Zhang 2006	18 tyg.	20/87 (23%)	12/86 (14%)	1,65 [0,86; 3,16]	0,09 [-0,02; 0,21]	NS	0,137
ATTEST 2008	28 tyg.	40/165 (24%)	10/110 (9%)	2,67 [1,39; 5,11]	0,15 [0,07; 0,24]	6,60 [4,23; 14,95]	0,002
ATTRACT 1999	54 tyg.	9/86 (10%)	2/88 (2%)	4,60 [1,02; 20,70]	0,08 [0,01; 0,15]	12,21 [6,51; 98,76]	0,04
Abe 2005	14 tyg.	5/49 (10%)	0/47 (0%)	10,56 [0,60; 185,85]	0,10 [0,01; 0,19]	9,80 [5,17; 93,62]	bd
Metaanaliza	14–54 tyg.	122/747 (16,3)	40/694 (5,8)	2,70 [1,92; 3,78]	0,10 [0,07; 0,13]	9,92 [7,57; 14,39]	x

9.1.5. Remisja choroby wg DAS28

Uzyskanie remisji choroby wg DAS28, definiowanej jako wynik DAS28 <2,6, oceniano w 2 z 5 badań porównujących infliksimab z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji 22 i 28 tygodni.

W obu badaniach wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść infliksimabu (Tabela 139). Kumulacja wyników obu prac dla 22–28 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść infliksimabu (RB = 2,40 [1,78; 3,24]). NNT wynosi 6,87 [5,23; 10,02], co oznacza, że stosując u 7 pacjentów infliksimab zamiast placebo przez 22-28 tygodni, dodatkowo

u jednego z nich można uzyskać remisję choroby wg DAS28. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 60).

Wykres 60.

Uzyskanie remisji choroby wg DAS28 dla porównania infliksimab vs placebo

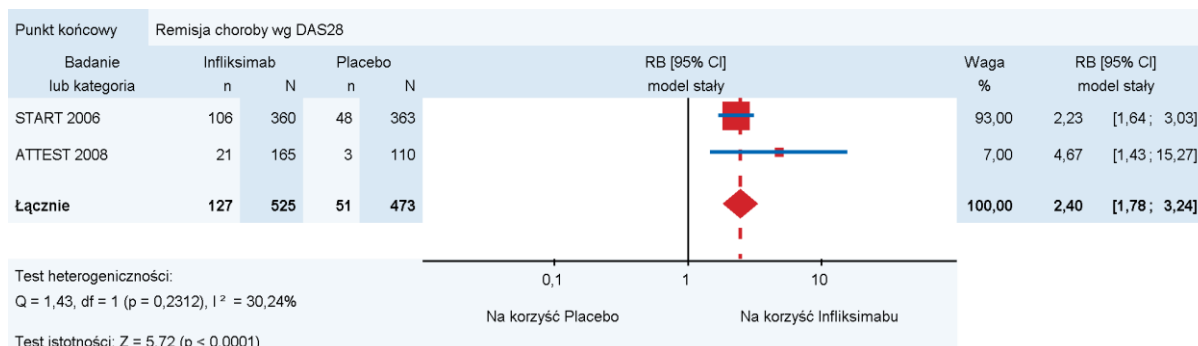


Tabela 139.

Uzyskanie remisji choroby wg DAS28 dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
START 2006	22 tyg.	106/360 (29%)	48/363 (13%)	2,23 [1,64; 3,03]	0,16 [0,10; 0,22]	6,16 [4,53; 9,65]	<0,001
ATTEST 2008	28 tyg.	21/165 (13%)	3/110 (3%)	4,67 [1,43; 15,27]	0,10 [0,04; 0,16]	10,00 [6,28; 24,55]	bd
Metaanaliza	22–28 tyg.	127/525 (24,2)	51/473 (10,8)	2,40 [1,78; 3,24]	0,15 [0,10; 0,19]	6,87 [5,23; 10,02]	x

9.1.6. Zmiana wskaźnika DAS28

Bezwzględną zmianę wskaźnika DAS28 oceniano w 1 z 5 prac porównujących infliksimab z placebo (ATTEST 2008). Okres obserwacji wynosił od 28 tygodni.

W badaniu ATTEST 2008 po 28 tygodniach leczenia stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść infliksimabu (Tabela 140).

Tabela 140.

Zmiana wskaźnika DAS28 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)

Badanie	FU	INF		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ATTEST 2008	28 tyg.	165	-2,25 (bd)	110	-1,48 (bd)	-0,77 [-1,23; -0,31]	<0,001

9.1.7. Poprawa wg HAQ-DI

Uzyskanie poprawy według skali HAQ-DI o co najmniej 0,3 oceniano w 1 z 5 badań porównujących infliksimab z placebo po 28 tygodniach leczenia.

Autorzy badania deklarowali istotność statystyczną uzyskanych wyników. Również analiza ilościowa przeprowadzona na potrzeby przeglądu wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść infliksimabu (RB = 1,44 [1,11; 1,86], NNT = 5,59 [3,36; 16,63], Tabela 141).

Tabela 141.
Uzyskanie poprawy wg HAQ-DI dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ATTEST 2008	28 tyg.	97/165 (59%)	45/110 (41%)	1,44 [1,11; 1,86]	0,18 [0,06; 0,30]	5,59 [3,36; 16,63]	0,005

9.1.8. Zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI

Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI

Bezwzględną zmianę stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI oceniano w 1 z 5 prac porównujących infliksimab z placebo. Dostępne były dane dla 18-tygodniowego okresu obserwacji.

Autorzy badania deklarowali istotność statystyczną uzyskanych wyników. Również w analizie ilościowej stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść infliksimabu (MD = -0,31 [-0,50; -0,12]; Tabela 142).

Tabela 142.
Bezwzględna zmiana HAQ-DI dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	FU	INF		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
Zhang 2006	18 tyg.	87	-0,76 (bd)	86	-0,45 (bd)	-0,31 [-0,50; -0,12]	0,0016

Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI

Względną zmianę stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI oceniano w 1 z 5 prac porównujących infliksimab z placebo.

W badaniu ATTRACT 1999 dostępne były dane dla 14, 30 i 54 tygodni obserwacji. Istotne statystycznie różnice na korzyść infliksimabu w porównaniu z placebo stwierdzono po 14 tygodniu

(MD = -10,63 [-21,26; 0,00]; $p < 0,05$) oraz 54 tygodniach obserwacji (MD = -8,12 [-16,24; 0,00]; $p < 0,05$; Tabela 143)

Tabela 143.
Względna zmiana HAQ-DI dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)

Badanie	FU	INF		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ATTRACT 1999	14 tyg.	86	-18,6 (bd)	88	-7,97 (bd)	-10,63 [-21,26; 0,00]	<0,05
	30 tyg.	86	-13 (bd)	88	-3 (bd)	-10,00 [-24,18; 4,18]	0,167
	54 tyg.	86	-17,8 (bd)	88	-9,68 (bd)	-8,12 [-16,24; 0,00]	<0,05

9.1.9. Jakość życia

SF-36 (PCS)

Zmiana jakości życia oceniana wg kwestionariusza SF-36 w obszarze zdrowia fizycznego (PCS) była analizowana w 2 z 5 badań porównujących infliksimab z placebo. Dane dostępne były po 28 i 54 tygodniach obserwacji.

W obu pracach deklarowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść infliksimabu. Analiza ilościowa przeprowadzona na potrzeby przeglądu nie potwierdziła istotności statystycznej uzyskanej przez autorów badania ATTEST 2008. W takim przypadku wynik przedstawiony w badaniu pierwotnym należy traktować jako bardziej wiarygodny, gdyż bazuje na danych pierwotnych (Tabela 144).

Tabela 144.
Zmiana SF-36 (PCS) dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	FU	INF		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ATTRACT 1999 ^a	54 tyg.	86	26,4 (bd)	88	19,4 (bd)	7	IS
ATTEST 2008 ^b	28 tyg.	165	7,58 (16,9)	110	4,5 (12,4)	3,08 [-0,39; 6,55]	0,002

a) względna zmiana SF-36 (PCS); b) bezwzględna zmiana SF-36 (PCS)

SF-36 (MCS)

Zmiana jakości życia oceniana wg kwestionariusza SF-36 w obszarze zdrowia psychicznego (MCS) była analizowana tylko w pracach ATTEST 2008 oraz ATTRACT 1999 po 28 i 54 tygodniach obserwacji.

Wyniki istotne statystycznie deklarowano tylko w badaniu ATTEST 2008. Analiza ilościowa przeprowadzona na potrzeby przeglądu potwierdziła wyniki uzyskane przez autorów badania (Tabela 145). W drugiej pracy różnice raportowane przez autorów badania nie były znamienne statystycznie, a sposób prezentacji wyników uniemożliwił przeprowadzenie analizy ilościowej.

Tabela 145.

Zmiana wyniku SF-36 (MCS) dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)

Badanie	FU	INF		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ATTEST 2008 ^c	28 tyg.	165	4,15 (16,1)	110	0,83 (11,3)	3,32 [0,08; 6,56]	0,027
ATTRACT 1999 ^b	54 tyg.	86	11,7 (bd)	88	8,68 (bd)	3,02	NS

a) względna zmiana SF-36 (MCS); b) bezwzględna zmiana SF-36 (MCS).

9.1.10. Zmiany radiologiczne

Ocenę zaawansowania RZS pod względem zmian radiologicznych wg zmodyfikowanej skali Sharpa (mTSS) analizowano w 1 z 5 prac porównujących infliksimab z placebo. W badaniach ATTRACT 1999 dostępne były dane po 54 tygodniach leczenia.

Zarówno wyniki uzyskane przez autorów badania, jak również analiza ilościowa przeprowadzona na potrzeby przeglądu wykazały istotną statystycznie poprawę zmian radiologicznych na korzyść infliksimabu (MD = 5,70 [-8,58; -2,82]; $p < 0,001$; Tabela 146).

Tabela 146.

Zmiana mTSS dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	FU	INF		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ATTRACT 1999	54 tyg.	71	1,3 (6,0)	64	7,0 (10,3)	-5,70 [-8,58; -2,82]	<0,001

9.1.11. Liczba tkliwych stawów

Względną zmianę liczby tkliwych stawów (TJC) oceniano w 2 z 5 prac porównujących infliksimab z placebo.

W badaniu ATTRACT 1999 stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść infliksimabu zarówno po 30 tygodniach (MD = -33,00 [-56,54; -9,46]; $p = 0,006$), jak również po 54 tygodniach leczenia (MD = -26,00 [-43,15; -8,85]; $p < 0,001$). W pracy Zhang 2006 również obserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami, nie podano jednak danych umożliwiających obliczenie średniej różnicy pomiędzy grupami, w konsekwencji nie było również możliwe przeprowadzenie ilościowej kumulacji wyników (Tabela 147).

Tabela 147.
Względna zmiana TJC dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)

Badanie	FU	INF		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
Zhang 2006	18 tyg.	87	bd	86	bd	x	<0,05
ATTRACT 1999	30 tyg.	86	-59 (bd)	88	-26 (bd)	-33,00 [-56,54; -9,46]	0,006
	54 tyg.	86	-49 (52)	88	-23 (63)	-26,00 [-43,15; -8,85]	<0,001

9.1.12. Liczba obrzękniętych stawów

Względną zmianę liczby obrzękniętych stawów (SJC) oceniano w 2 z 5 prac porównujących infliksimab z placebo.

W badaniu ATTRACT 1999 stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść infliksimabu zarówno po 30 tygodniach (MD = -32,00 [-51,06; -12,94]; $p < 0,001$), jak również po 54 tygodniach leczenia (MD = 24,00 [-42,28; -5,72]; $p < 0,001$). W pracy Zhang 2006 również obserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami, nie podano jednak danych umożliwiających obliczenie średniej różnicy pomiędzy grupami, w konsekwencji nie było również możliwe przeprowadzenie ilościowej kumulacji wyników (Tabela 148).

Tabela 148.
Względna zmiana SJC dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)

Badanie	FU	INF		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
Zhang 2006	18 tyg.	87	bd	86	bd	x	<0,05
ATTRACT	30 tyg.	86	-52 (bd)	88	-20 (bd)	-32,00 [-51,06; -12,94]	<0,001

Badanie	FU	INF		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
1999	54 tyg.	86	-37 (62)	88	-13 (61)	-24,00 [-42,28; -5,72]	<0,001

9.1.13. Ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta

Zmianę ogólnej oceny stanu zdrowia dokonywanej przez pacjenta (PGA) oceniano tylko w badaniu ATTRACT 1999, w którym stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść infliksimabu po 30 tygodniach leczenia (MD = -16,00 [-27,82; -4,18]; p = 0,008; Tabela 149).

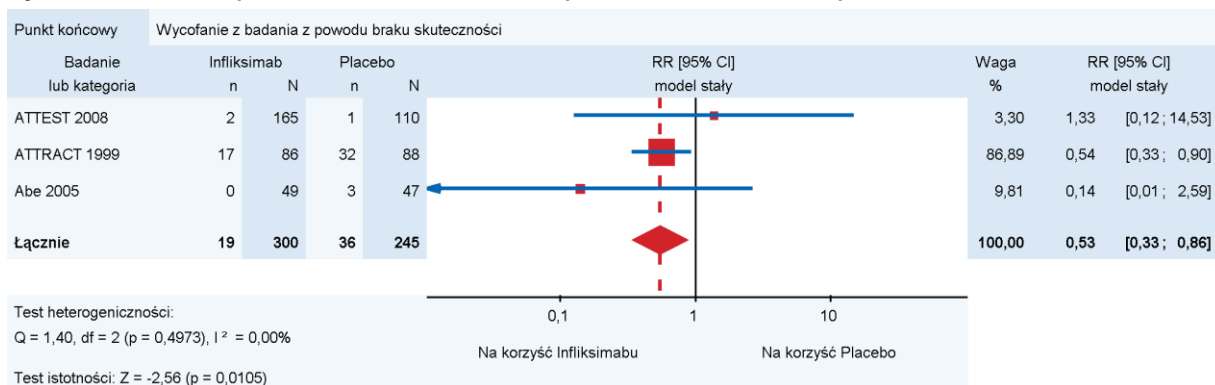
Tabela 149.
Zmiana PGA dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)

Badanie	FU	INF		PLC		MD [95%CI]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
ATTRACT 1999	30 tyg.	86	-23 (bd)	88	-7 (bd)	-16,00 [-27,82; -4,18]	0,008

9.1.14. Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności

Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności terapii raportowano w 3 z 5 prac porównujących infliksimab z placebo w okresie obserwacji od 14 do 54 tygodni.

W badaniu ATTRACT 1999 odsetek pacjentów przerywających terapię był wyższy w grupie placebo, w dwóch innych pracach przeprowadzonych na małych próbach nie wykazano różnic między grupami w tym zakresie (Tabela 150). Kumulacja wyników 3 prac wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść infliksimabu (RR = 0,53 [0,33; 0,86]). NNT wynosi 15,61 [9,03; 57,51], co oznacza, że stosując u 16 pacjentów infliksimab zamiast placebo przez 14 do 54 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wycofania z badania spowodowanego brakiem skuteczności. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 61).

Wykres 61.**Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo****Tabela 150.****Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo**

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ATTEST 2008	28 tyg.	2/165 (1%)	1/110 (1%)	1,33 [0,12; 14,53]	0,00 [-0,02; 0,03]	NS	bd
ATTRACT 1999	54 tyg.	17/86 (20%)	32/88 (36%)	0,54 [0,33; 0,90]	-0,17 [-0,30; -0,03]	6,03 [3,37; 28,68]	bd
Abe 2005	14 tyg.	0/49 (0%)	3/47 (6%)	0,14 [0,01; 2,59]	-0,06 [-0,14; 0,01]	NS	bd
Metaanaliza	14–54 tyg.	19/300 (6,3)	36/245 (14,7)	0,53 [0,33; 0,86]	-0,06 [-0,11; -0,02]	15,61 [9,03; 57,51]	x

9.1.15. Podsumowanie wyników analizy skuteczności infliksimab vs placebo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania infliksimabu z placebo (Tabela 151).

Tabela 151.

Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo

Punkt końcowy	N (liczba RCT)	RR / RB / WMD / MD [95%CI]	NNT[95%CI]	GRADE
Punkty końcowe dychotomiczne				
Śmiertelność	998 (2)	RR = 1,38 [0,18; 10,90]	NS	Średni
Odpowiedź ACR20	1441 (5)	RB = 1,91 [1,48; 2,48]	3,63 [2,98; 4,62]	Średni
Odpowiedź ACR50	1441 (5)	RB = 2,38 [1,70; 3,32]	5,21 [4,29; 6,62]	Średni
Odpowiedź ACR70	1441 (5)	RB = 2,70 [1,92; 3,78]	9,92 [7,57; 14,39]	Średni
Remisja choroby wg DAS28	998 (2)	RB = 2,40 [1,78; 3,24]	6,87 [5,23; 10,02]	Wysoki
Poprawa wg HAQ-DI	275 (1)	RB = 1,44 [1,11; 1,86]	5,59 [3,36; 16,63]	Wysoki
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	545 (3)	RR = 0,53 [0,33; 0,86]	15,61[9,03; 57,51]	Wysoki
Punkty końcowe ciągłe				
Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28	275 (1)	MD = -0,77 [-1,23; -0,31]	x	Średni
Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	173 (1)	MD = -0,31 [-0,50; -0,12]	x	Średni
Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	174 (1)	MD = -8,12 [-16,24; 0,00]	x	Wysoki
Jakość życia SF-36 (PCS)^a	175 (1)	MD = 3,08 [-0,39; 6,55]	x	Średni
Jakość życia SF-36 (MCS)^a	275 (1)	MD = 3,32 [0,08; 6,56]	x	Średni
Względna zmiana TJC^b	174 (1)	MD = -26,00 [-43,15; -8,85]	x	Średni
Względna zmiana SJC^b	174 (1)	MD = -24,00 [-42,28; -5,72]	x	Średni
Zmiany radiologiczne (zmiana mTSS)	135 (1)	MD = -5,70 [-8,58; -2,82]	x	Wysoki
Zmiana PGA	174 (1)	MD = -16,00 [-27,82; -4,18]	x	Średni

a) na podstawie badania ATTEST 2008 po 28 tyg. obserwacji; b) na podstawie badania ATTRACT 1999 po 54 tygodniach obserwacji

9.2. Analiza bezpieczeństwa

9.2.1. Wycofanie z badania ogółem

Wycofanie z badania bez względu na przyczynę raportowano w 5 pracach porównujących infliksimab z placebo w okresie obserwacji od 14 do 54 tygodni.

W badaniu ATTRACT 1999 odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie był niższy w grupie otrzymującej infliksimab. W badaniu ATTEST 2008 wartość parametru względnego wykazała brak statystycznych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, podczas gdy wartość parametru bezwzględnego wskazuje na znamiennej statystycznie różnicę na niekorzyść infliksimabu. W pozostałych pracach różnice pomiędzy infliksimabem a placebo nie były znamienne statystycznie (Tabela 152).

Kumulacja wyników 5 prac dla 14–54 tygodni nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 0,80 [0,44; 1,44]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, której źródeł należy upatrywać w różnicach pomiędzy badaniami w długości okresu obserwacji oraz niewielkiej liczebności próby niektórych badań (Wykres 62).

Wykres 62.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania infliksimab vs placebo

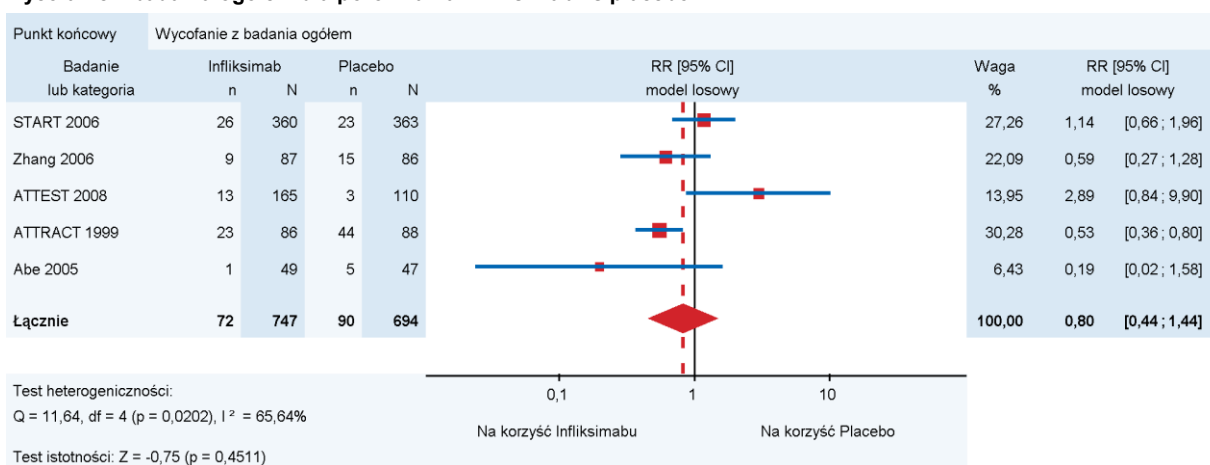


Tabela 152.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT /NNH [95%CI]	p
START 2006	22 tyg.	26/360 (7%)	23/363 (6%)	1,14 [0,66; 1,96]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	bd
Zhang 2006	18 tyg.	9/87 (10%)	15/86 (17%)	0,59 [0,27; 1,28]	-0,07 [-0,17; 0,03]	NS	bd
ATTEST 2008	28 tyg.	13/165 (8%)	3/110 (3%)	2,89 [0,84; 9,90]	0,05 [0,0004; 0,10]	NNH = 19,41 [9,74; 2732,33]	bd
ATTRACT 1999	54 tyg.	23/86 (27%)	44/88 (50%)	0,53 [0,36; 0,80]	-0,23 [-0,37; -0,09]	NNT = 4,30 [2,68; 10,83]	bd
Abe 2005	14 tyg.	1/49 (2%)	5/47 (11%)	0,19 [0,02; 1,58]	-0,09 [-0,18; 0,01]	NS	bd
Metaanaliza	14–54 tyg.	72/747 (9,6)	90/694 (13,0)	0,80 [0,44; 1,44]	-0,05 [-0,13; 0,03]	NS	x

9.2.2. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych raportowano we wszystkich 5 pracach porównujących infliksimab z placebo. Dostępne były dane dla okresu obserwacji od 14 do 54 tygodni.

W badaniu START 2006 odsetek pacjentów utraconych z powodu działań niepożądanych był wyższy w grupie infliksimabu. Obserwowana różnica była na granicy istotności statystycznej (RR = 2,27 [0,999; 5,15]. W pozostałych 4 pracach różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie (Tabela 153).

Kumulacja wyników wszystkich prac wykazała, że infliksimab istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych (RR = 1,73 [1,02; 2,93]). NNH wynosi 46,59 [24,06; 732,10] co oznacza, że stosując u 46 pacjentów infliksimab zamiast placebo przez 14 do 54 tygodni, dodatkowo jeden z nich zostanie wycofany z badania z powodu działań niepożądanych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Wykres 63).

Wykres 63.

Wycofanie z badania z powodu AEs dla porównania infliksimab vs placebo

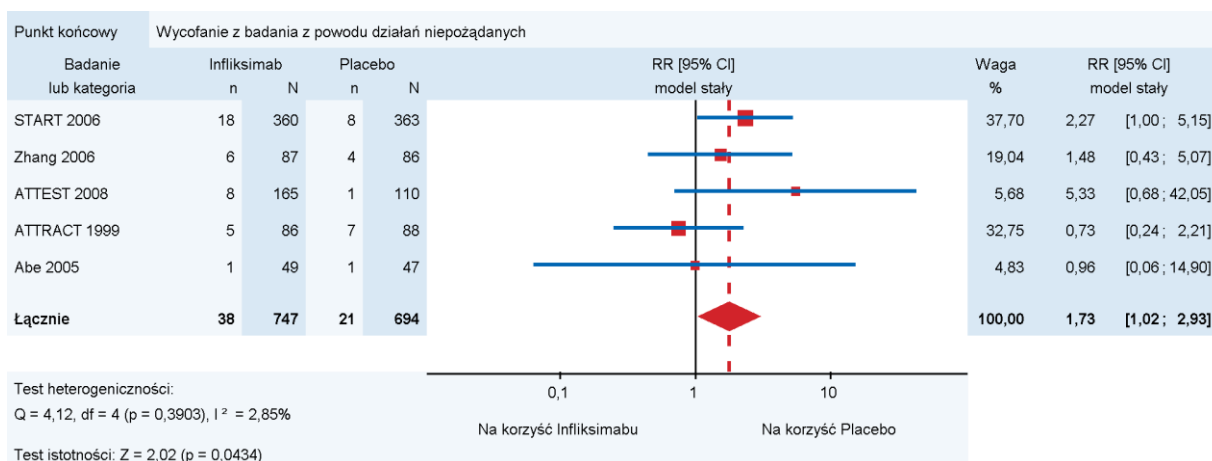


Tabela 153.

Wycofanie z badania z powodu AEs dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
START 2006	22 tyg.	18/360 (5%)	8/363 (2%)	2,27 [0,999; 5,15]	0,03 [0,001; 0,06]	35,76 [18,16; 1174,26]	bd
Zhang 2006	18 tyg.	6/87 (7%)	4/86 (5%)	1,48 [0,43; 5,07]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS	NS
ATTEST 2008	28 tyg.	8/165 (5%)	1/110 (1%)	5,33 [0,68; 42,05]	0,04 [0,002; 0,08]	25,38 [13,04; 469,67]	bd
ATTRACT 1999	54 tyg.	5/86 (6%)	7/88 (8%)	0,73 [0,24; 2,21]	-0,02 [-0,10; 0,05]	NS	NS
Abe 2005	14 tyg.	1/49 (2%)	1/47 (2%)	0,96 [0,06; 14,90]	-0,00 [-0,06; 0,06]	NS	bd
Metaanaliza	14–54 tyg.	38/747	21/694	1,73 [1,02; 2,93]	0,02 [0,001; 0,04]	46,59 [24,06; 732,10]	ND

9.2.3. Działania niepożądane ogółem

Działania niepożądane raportowano w 4 z 5 prac porównujących infliksimab z placebo w okresie obserwacji od 18 do 54 tygodni.

W żadnym badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksimabem a placebo (Tabela 154). Kumulacja wyników 4 prac nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie częstości występowania działań niepożądanych (RR = 1,05 [0,99; 1,12]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 64).

Wykres 64.

Działania niepożądane ogółem dla porównania infliksimab vs placebo

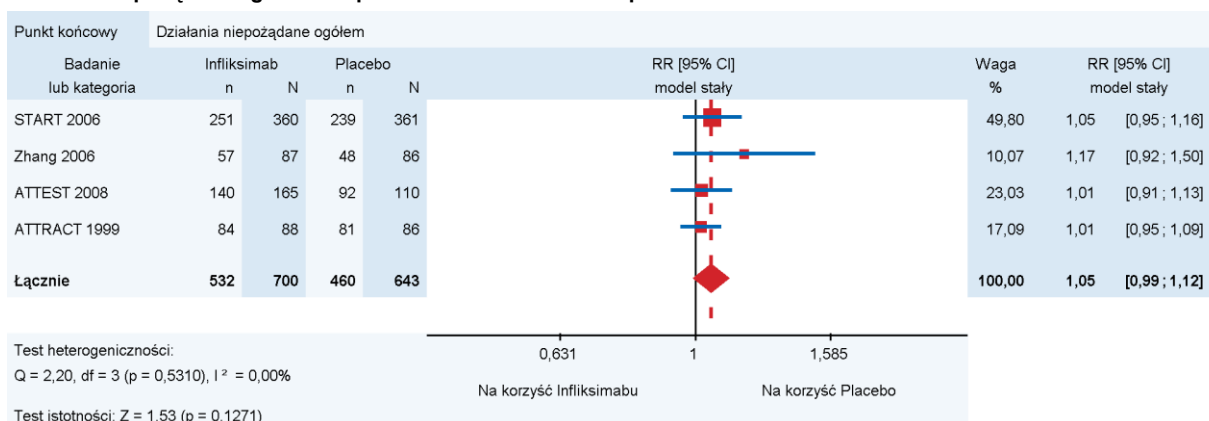


Tabela 154.
Działania niepożądane ogółem dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
START 2006	22 tyg.	251/360 (70%)	239/361 (66%)	1,05 [0,95; 1,16]	0,04 [-0,03; 0,10]	NS	bd
Zhang 2006	18 tyg.	57/87 (66%)	48/86 (56%)	1,17 [0,92; 1,50]	0,10 [-0,05; 0,24]	NS	NS
ATTEST 2008	28 tyg.	140/165 (85%)	92/110 (84%)	1,01 [0,91; 1,13]	0,01 [-0,08; 0,10]	NS	NS
ATTRACT 1999	54 tyg.	84/88 (95%)	81/86 (94%)	1,01 [0,95; 1,09]	0,01 [-0,05; 0,08]	NS	bd
Metaanaliza	18–54 tyg.	532/700 (76,0)	460/643 (71,5)	1,05 [0,99; 1,12]	0,04 [-0,01; 0,08]	NS	x

9.2.4. Ciężkie działania niepożądane

Występowanie ciężkich działań niepożądanych raportowano w 5 pracach porównujących infliksimab z placebo w okresie obserwacji od 14 do 54 tygodni.

W żadnym badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksimabem a placebo (Tabela 155). Kumulacja wyników 5 prac dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (14–54 tygodnie) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych (RR = 0,84 [0,59; 1,18], Wykres 65).

Wykres 65.
Ciężkie działania niepożądane dla porównania infliksimab vs placebo

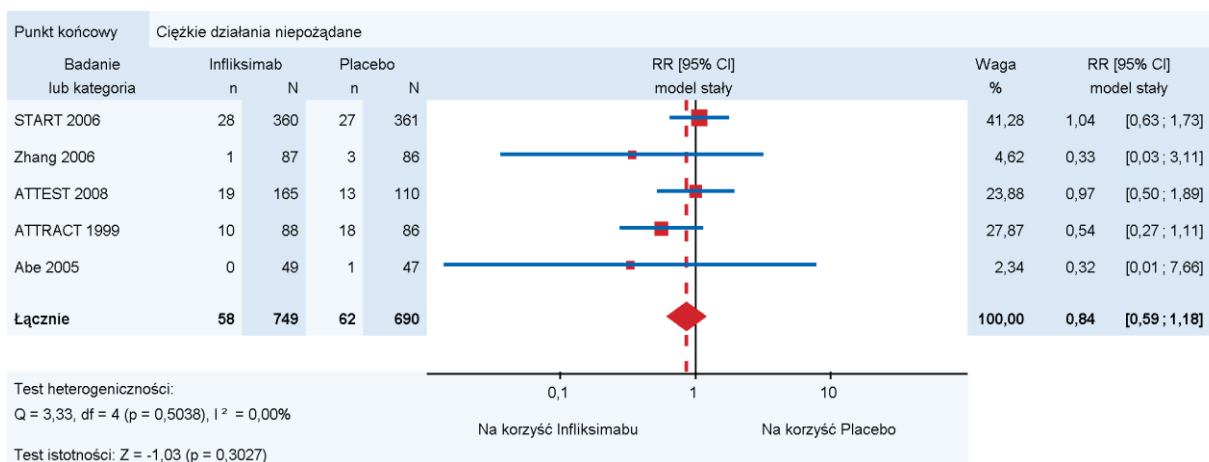


Tabela 155.
Ciężkie działania niepożądane dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
START 2006	22 tyg.	28/360 (8%)	27/361 (7%)	1,04 [0,63; 1,73]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS	NS
Zhang 2006	18 tyg.	1/87 (1%)	3/86 (3%)	0,33 [0,03; 3,11]	-0,02 [-0,07; 0,02]	NS	NS
ATTEST 2008	28 tyg.	19/165 (12%)	13/110 (12%)	0,97 [0,50; 1,89]	-0,00 [-0,08; 0,07]	NS	NS
ATTRACT 1999	30 tyg.	8/89 (9%)	14/86 (16%)	0,55 [0,24; 1,25]	-0,07 [-0,17; 0,03]	NS	bd
	54 tyg.	10/88 (11%)	18/86 (21%)	0,54 [0,27; 1,11]	-0,10 [-0,20; 0,01]	NS	NS
Abe 2005	14 tyg.	0/49 (0%)	1/47 (2%)	0,32 [0,01; 7,66]	-0,02 [-0,08; 0,04]	NS	bd
Metaanaliza	14–54 tyg.	58/749 (7,7)	62/690 (9,0)	0,84 [0,59; 1,18]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS	x

Przeprowadzono analizę w warstwach w zależności od długości okresu obserwacji. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnej z analizowanych podgrup (Tabela 156).

Tabela 156.
Ciężkie działania niepożądane dla porównania infliksimab vs placebo (analiza w warstwach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	14 tyg.	1	0/49 (0%)	1/47 (2%)	0,32 [0,01; 7,66]	ND
	18 tyg.	1	1/87 (1%)	3/86 (3%)	0,33 [0,03; 3,11]	ND
	22 tyg.	1	28/360 (8%)	27/361 (7%)	1,04 [0,63; 1,73]	ND
	28-30 tyg.	2	27/254	27/196	0,77 [0,46; 1,29]	0,2898
	54 tyg.	1	10/88 (11%)	18/86 (21%)	0,54 [0,27; 1,11]	ND

9.2.5. Infekcje ogółem

Wystąpienie infekcji raportowano w 4 z 5 prac porównujących infliksimab z placebo w okresie obserwacji od 14 do 30 tygodni.

W żadnym badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksimabem a placebo (Tabela 157). W badaniu Zhang 2006 nie podano liczby pacjentów, u których wystąpiły infekcje, dlatego praca ta nie została włączona do metaanalizy. Kumulacja wyników 3 pozostałych prac dla 14-30 tygodni nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 1,13 [0,95; 1,35]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 66).

Wykres 66.
Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania infliksimab vs placebo

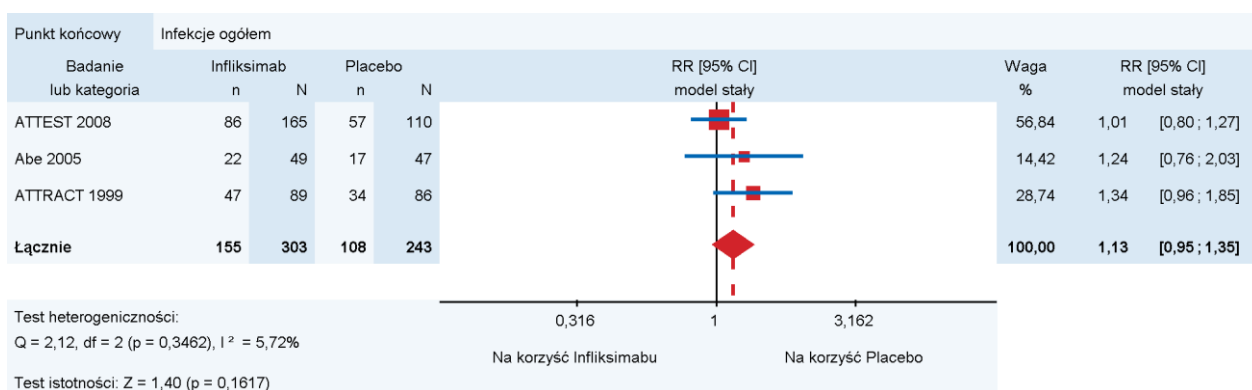


Tabela 157.
Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT /NNH [95%CI]	p
Zhang 2006	18 tyg.	bd/87 (bd)	bd/86 (bd)	ND	ND	ND	NS
ATTEST 2008 ^a	28 tyg.	86/165 (52%)	57/110 (52%)	1,01 [0,80; 1,27]	0,00 [-0,12; 0,12]	NS	bd
Abe 2005	14 tyg.	22/49 (45%)	17/47 (36%)	1,24 [0,76; 2,03]	0,09 [-0,11; 0,28]	NS	bd
ATTRACT 1999	30 tyg.	47/89 (53%)	34/86 (40%)	1,34 [0,96; 1,85]	0,13 [-0,01; 0,28]	NS	NS
Metaanaliza	14–30 tyg.	155/303	108/243	1,13 [0,95; 1,35]	0,06 [-0,02; 0,14]	NS	x

Przeprowadzono analizę w warstwach w zależności od długości okresu obserwacji. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie częstości występowania infekcji w żadnym z analizowanych okresów obserwacji (Tabela 158).

Tabela 158.

Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania infliksimab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	14 tyg.	1	22/49 (45%)	17/47 (36%)	1,24 [0,76; 2,03]	ND
	28–30 tyg.	2	133/254 (52,4)	91/196 (46,4)	1,12 [0,92; 1,35]	0,1645

9.2.6. Ciężkie infekcje

Wystąpienie ciężkich infekcji raportowano w 4 z 5 prac porównujących infliksimab z placebo w okresie obserwacji od 18 do 54 tygodni.

We wszystkich pracach różnica między grupami nie osiągnęła znamienności statystycznej (Tabela 159). W badaniu Zhang 2006 nie podano liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie infekcje, dlatego praca ta nie została włączona do metaanalizy. Kumulacja wyników 3 prac nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie częstości występowania ciężkich infekcji (RR = 0,81 [0,40; 1,66]). Nie stwierdzono heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 67).

Wykres 67.

Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania infliksimab vs placebo

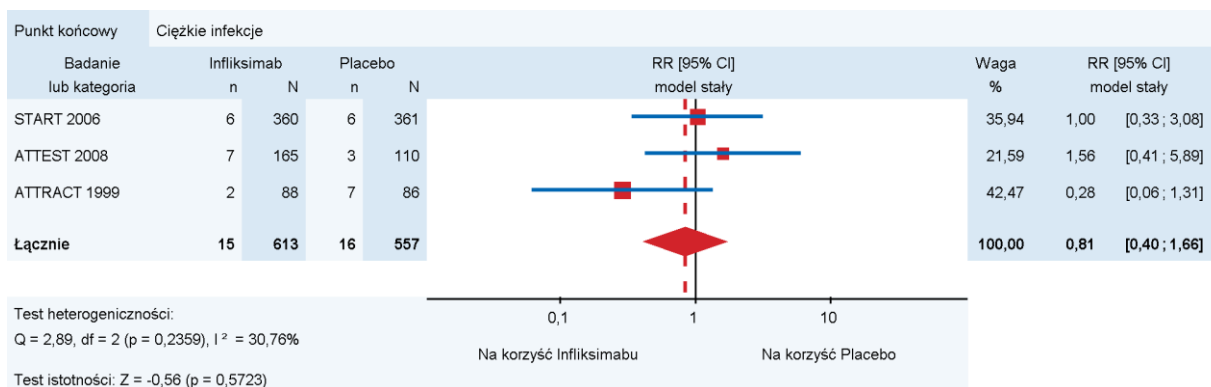


Tabela 159.

Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
START 2006	22 tyg.	6/360 (2%)	6/361 (2%)	1,00 [0,33; 3,08]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	0,995
Zhang 2006	18 tyg.	bd/87	bd/86	ND	ND	ND	NS
ATTEST 2008 ^a	28 tyg.	7/165 (4%)	3/110 (3%)	1,56 [0,41; 5,89]	0,02 [-0,03; 0,06]	NS	bd

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	p
ATTRACT 1999	30 tyg.	1/89 (1%)	5/86 (6%)	0,19 [0,02; 1,62]	-0,05 [-0,10; 0,01]	NS	NS
	54 tyg.	2/88 (2%)	7/86 (8%)	0,28 [0,06; 1,31]	-0,06 [-0,12; 0,01]	NS	<0,05
Metaanaliza	22–54 tyg.	15/613 (2,4)	16/557 (2,9)	0,81 [0,40; 1,66]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	x

Analizę w warstwach przeprowadzono w zależności od okresu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksimabem a placebo w żadnej z podgrup (Tabela 160).

Tabela 160.
Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania infliksimab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	22 tyg.	1	6/360 (2%)	6/361 (2%)	1,00 [0,33; 3,08]	ND
	28–30 tyg.	2	8/254 (3,1)	8/196 (4,1)	0,65 [0,08; 4,97]	0,0999
	54 tyg.	1	2/88 (2%)	7/86 (8%)	0,28 [0,06; 1,31]	ND

9.2.7. Nowotwory złośliwe

Wystąpienie nowotworów złośliwych raportowano w 2 z 5 prac porównujących infliksimab z placebo w okresie obserwacji od 18 do 28 tygodni.

W badaniu Zhang 2006 nie odnotowano żadnego przypadku nowotworu złośliwego w okresie obserwacji, natomiast w pracy ATTEST 2008 nowotwory złośliwe odnotowano u około 1% pacjentów w każdej z grup (Tabela 161). Analiza ilościowa w oparciu o badanie ATTEST 2008 nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie częstości występowania nowotworów złośliwych po 28 tygodniach leczenia (RR = 1,33 [0,12; 14,53]).

Tabela 161.
Wystąpienie nowotworów złośliwych dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	FU	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT /NNH [95%CI]	p
Zhang 2006	18 tyg.	0/87 (0%)	0/86 (0%)	ND	ND	ND	ND
ATTEST 2008	28 tyg.	2/165 (1%)	1/110 (1%)	1,33 [0,12; 14,53]	0,00 [-0,02; 0,03]	NS	bd

9.2.8. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa infliksimab vs placebo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania infliksimabu z placebo (Tabela 162).

Tabela 162.
Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania infliksimab vs placebo

Punkt końcowy	N (liczba RCT)	RR [95%CI]	NNH [95%CI]	GRADE
Wycofanie z badania ogółem	1441 (5)	0,80 [0,44; 1,44]	NS	Średni
Wycofanie z badania z powodu AE	1441 (5)	1,73 [1,02; 2,93]	46,59 [24,06; 732,10]	Średni
AE ogółem	1343 (4)	1,05 [0,99; 1,12]	NS	Wysoki
Ciężkie AE	1439 (5)	0,84 [0,59; 1,18]	NS	Średni
Infekcje ogółem	546 (3)	1,13 [0,95; 1,35]	NS	Średni
Ciężkie infekcje	1170 (3)	0,81 [0,40; 1,66]	NS	Średni
Nowotwory złośliwe	275 (1)	1,33 [0,12; 14,53]	NS	Niski

10. PORÓWNANIE POŚREDNIE

Nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego, w którym porównywano by bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol z adalimumabem, etanerceptem lub infliksimabem, natomiast każdy z tych leków porównywano z placebo, dlatego przeprowadzone zostało porównanie pośrednie metodą Bù chera. Do porównania pośredniego leków wybrano badania zbliżone pod względem schematu leczenia (w skojarzeniu z metotreksatem), okresu obserwacji oraz definicji punktów końcowych.

Wobec powyższego z porównania pośredniego odrzucono 2 prace dotyczące adalimumabu oraz 5 badań oceniających etanercept:

- antagonistą TNF w monoterapii - van de Putte 2004 (ADA), CHANGE 2008 (ADA), Moreland 1997 (ETA), Moreland 1999 (ETA) i Weisman 2007 (ETA),
- antagonistą TNF w skojarzeniu z DMARD – Chen 2006 (ETA),
- antagonistą TNF w skojarzeniu z SSZ – Combe 2006 (ETA).

Ostatecznie do porównania pośredniego włączono wyniki 14 prac, w których badane leki były podawane w skojarzeniu z metotreksatem, w tym dla:

- certolizumabu (RAPID1 2008, RAPID2 2009)
- adalimumabu (ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009),
- etanerceptu (Weinblatt 1999, Lan 2004, TEMPO 2004),
- infliksimabu (ATTRACT 1999, Abe 2006, START 2006, Zhang 2006, ATTEST 2008)

W analizie porównawczej uwzględniono wyniki dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- remisja choroby wg DAS28 (DAS28 <2,6),
- zmiana wskaźnika DAS28 (względna / bezwzględna),
- klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI (co najmniej o 0,22 punkty),
- zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI (względna / bezwzględna),
- wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych,
- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- infekcje,
- ciężkie infekcje.

Nie przeprowadzono analizy porównawczej w odniesieniu do wycofania z badania z powodu braku skuteczności, ze względu na to, że w badaniu dla CZP zakładano obligatoryjne wycofanie z badania pacjentów, którzy nie uzyskali ACR20 w dwóch kolejnych pomiarach dokonywanych po 12 oraz po 14 tygodniach terapii. Nie odnaleziono informacji pozwalających na stwierdzenie, że w badaniach dla

komparatorów dokonywano analogicznej, zaplanowanej protokołem weryfikacji odpowiedzi na leczenie, której brak stanowił podstawę do wykluczenia pacjenta z udziału w dalszej części badania. Biorąc jednak pod uwagę zdecydowanie wyższe ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupach kontrolnych badań dla CZP niż w grupach kontrolnych badań dla pozostałych leków, wydaje się że pod tym względem badania dla CZP odróżniały się od badań dla pozostałych leków. Ponieważ wycofanie z badania z powodu braku skuteczności wpływa również wycofanie z badania ogółem, tego punktu końcowego także nie brano pod uwagę przy przeprowadzaniu porównania pośredniego.

Pozostałe punkty końcowe analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim z uwagi na niską częstość występowania zdarzeń w badaniach (zgony, nowotwory złośliwe) lub fakt, iż stanowią one element składowy włączonych do analizy punktów końcowych (TJC, SJC, PGA). Do porównania pośredniego nie włączono również wyników dotyczących zmian radiologicznych mierzonych w skali Sharp lub zmodyfikowanej skali Sharp, gdyż istnieją duże różnice między badaniami w sposobie ich pomiaru, co przy porównaniu pośrednim niosłoby ze sobą ryzyko uzyskania niewiarygodnych i trudnych do interpretacji wyników.

Porównanie pośrednie dla jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 (komponenty PCS i MCS) nie było możliwe, ponieważ we włączonych do porównania pośredniego badaniach dla adalimumabu i etanerceptu nie analizowano tego punktu końcowego, natomiast w badaniach dla infliksimabu jakość życia oceniano w innym okresie obserwacji niż w pracach dotyczących certolizumabu pegol lub wyniki dla tego punktu końcowego podano jako względną zmianę parametru podczas, gdy w badaniach dla certolizumabu pegol przedstawiono bezwzględną zmianę wyniku mierzonego kwestionariuszem SF-36.

Wiarygodność porównania pośredniego wymaga określenia, czy ryzyko w grupach referencyjnych (w grupie placebo) nie różni się zbytnio pomiędzy porównywanymi interwencjami. Nie ma jednoznacznych kryteriów pozwalających określić, jaka może być różnica w ryzyku wyjściowym, aby wyniki porównania można było uznać za wiarygodne. W związku z tym analizę przeprowadzono w sposób jakościowy, wskazując, która grupa może być faworyzowana na skutek różnic między ryzykiem w grupach placebo. W przypadku punktów końcowych negatywnych (punkty końcowe analizy bezpieczeństwa) faworyzowana może być ta interwencja, dla której ryzyko wyjściowe jest wyższe.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania pośredniego certolizumabu pegol z innymi antagonistami TNF dla wszystkich punktów końcowych wymienionych powyżej, dla których w badaniach klinicznych dotyczących certolizumabu pegol dostępne były wyniki po 3, 6 lub 12 miesiącach okresu obserwacji.

10.1. CZP vs ADA

Do pośredniego porównania certolizumabu pegol z adalimumabem w terapii dodanej do metotreksatu włączono wyniki badania RAPID1 2008 i RAPID2 2009 (certolizumab pegol) oraz ARMADA 2003,

Keystone 2004, Kim 2007 i Chen 2009 (adalimumab). Wspólną grupą referencyjną było placebo dodane do metotreksatu.

Nie można było przeprowadzić porównania pośredniego leków dla uzyskania remisji choroby wg DAS28, klinicznie istotnej poprawy wg HAQ ani zmiany wskaźnika DAS28, ponieważ w badaniach dotyczących adalimumabu, włączonych do porównania pośredniego nie analizowano tych punktów końcowych.

Odpowiedź ACR20

Na podstawie badań RCT wykazano, że zarówno certolizumab pegol jak i adalimumab istotnie statystycznie zwiększają szansę uzyskania odpowiedzi ACR20 w porównaniu z placebo we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (3, 6 i 12 miesięcy). W porównaniu pośrednim metodą Bù chera stwierdzono, że szansa uzyskania odpowiedzi ACR20 w grupie certolizumab pegol była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie adalimumabu po 3 miesiącach obserwacji (OR = 2,05 [1,28; 3,28]), natomiast po 6 i 12 miesięcy obserwacji nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między interwencjami (odpowiednio: OR = 2,17 [0,98; 4,78]; OR = 1,66 [0,89; 3,10]). Wyjściowe prawdopodobieństwo (w grupach referencyjnych) uzyskania odpowiedzi ACR20 po 3, 6 i 12 miesiącach obserwacji było wyższe w pracach dotyczących adalimumabu niż w badaniach dla certolizumabu pegol (Tabela 163).

Odpowiedź ACR50

Na podstawie badań RCT wykazano, że zarówno certolizumab pegol jak i adalimumab istotnie statystycznie zwiększają szansę uzyskania odpowiedzi ACR50 w porównaniu z placebo we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (3, 6 i 12 miesięcy). W porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol a adalimumabem w żadnym z trzech analizowanych okresów obserwacji (OR = 1,71 [0,88; 3,33]; OR = 1,34 [0,70; 2,56]; i OR = 1,13 [0,51; 2,48] odpowiednio dla 3, 6 i 12 miesięcy). Wyjściowe prawdopodobieństwo (w grupach referencyjnych) uzyskania odpowiedzi ACR50 w badaniach dotyczących adalimumabu było nieco wyższe niż w pracach dla certolizumabu pegol (Tabela 163).

Odpowiedź ACR70

Na podstawie badań RCT wykazano, że zarówno certolizumab pegol jak i adalimumab istotnie statystycznie zwiększają szansę uzyskania odpowiedzi ACR70 w porównaniu z placebo we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (3, 6 i 12 miesięcy). W porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i adalimumabem w żadnym z trzech analizowanych okresów obserwacji (OR = 2,86 [0,85; 9,66], OR = 1,61 [0,60; 4,33] i OR = 1,20 [0,40; 3,55] odpowiednio dla 3, 6 i 12 miesięcy). Wyjściowe prawdopodobieństwo (w grupach referencyjnych) uzyskania odpowiedzi ACR70 w badaniach dotyczących adalimumabu było nieco wyższe niż w pracach dla certolizumabu pegol (Tabela 163).

Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI

Na podstawie badań RCT stwierdzono, że w porównaniu z placebo zarówno certolizumab pegol, jak i adalimumab istotnie statystycznie zmniejszają (w wartościach bezwzględnych) stopień niepełnosprawności mierzony za pomocą wskaźnika HAQ-DI w każdym z analizowanych okresów obserwacji (3, 6 i 12 miesięcy). W porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol a adalimumabem po 3 miesiącach (WMD = 0,08 [-0,33; 0,49], po 6 miesiącach (WMD = -0,05 [-0,17; 0,07]), ani po 12 miesiącach leczenia (WMD = -0,08 [-0,35; 0,19]) (Tabela 163).

Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI

Na podstawie badań RCT stwierdzono, że w porównaniu z placebo zarówno certolizumab pegol, jak i adalimumab istotnie statystycznie zmniejszają (w wartościach względnych) stopień niepełnosprawności mierzony za pomocą wskaźnika HAQ-DI w okresie 6 miesięcy obserwacji. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i adalimumabem (WMD=-5,18 [-20,12; 9,76]) dla analizowanego okresu obserwacji (Tabela 163).

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

Na podstawie badań RCT nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol a placebo względem wycofania z badania z powodu działań niepożądanych w okresie 6 i 12 miesięcy obserwacji. Dla porównania adalimumabu z placebo nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego tylko dla 6 miesięcy obserwacji. W dłuższym okresie (12 miesięcy) wykazano, że adalimumabu istotnie statystycznie zwiększa szansę wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. W porównaniu pośrednim metodą Bù chera nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol a adalimumabem odnośnie wycofania z badania z powodu działań niepożądanych zarówno dla okresu 6 miesięcy jak i dla 12 miesięcy obserwacji (odpowiednio: OR = 4,82 [0,69 [0,98; 33,84]; OR = 1,43 [0,34; 5,89]). Ryzyko w grupach referencyjnych w badaniach dotyczących certolizumabu pegol było niższe niż w badaniach dla adalimumabu (Tabela 164).

Działania niepożądane ogółem

Na podstawie badań RCT wykazano, że certolizumab pegol w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia działań niepożądanych w okresie 12 miesięcy obserwacji, natomiast w krótszym okresie obserwacji (6 miesięcy) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W badaniu dotyczącym porównania adalimumabu z placebo nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla 6 miesięcy obserwacji. W porównaniu pośrednim metodą Bù chera nie wykazano znamienych statystycznie różnic między certolizumabem pegol i adalimumabem (OR = 0,98 [0,35; 2,75]) po 6 miesiącach. Ryzyko w grupach referencyjnych było niższe w badaniach dotyczących certolizumabu pegol niż w badaniach dotyczących adalimumabu (Tabela 164).

Ciężkie działania niepożądane

Szansa wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w grupach certolizumabu pegol i adalimumabu nie różniła się w sposób istotny statystycznie od ryzyka w grupie placebo w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. W dłuższym okresie obserwacji stwierdzono, że certolizumab pegol w porównaniu z placebo znamienne statystycznie zwiększa szansę wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, natomiast nie odnaleziono danych dla adalimumabu po 12 miesiącach. W porównaniu pośrednim metodą Bù chera dla 6 miesięcy obserwacji nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (OR = 2,06 [0,42; 10,20]). Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w grupach referencyjnych w badaniu dotyczącym certolizumabu pegol było niższe niż w pracy dla adalimumabu (Tabela 164).

Infekcje

Szansa wystąpienia infekcji w grupach certolizumabu pegol i adalimumabu nie różniła się w sposób istotny statystycznie od ryzyka w grupie placebo w okresie 6 miesięcy obserwacji. W dłuższym okresie obserwacji (12 miesięcy) wykazano, że certolizumab pegol w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę wystąpienia infekcji. Takiej zależności nie stwierdzono dla porównania adalimumabu z placebo. W porównaniu pośrednim metodą Bù chera nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno dla 6 miesięcy jak również 12 miesięcy obserwacji (odpowiednio: OR = 1,35 [0,56; 3,27]; OR = 1,32 [0,52; 3,34]). Wyjściowe ryzyko infekcji w badaniu dla certolizumabu pegol było niższe niż w pracy dla adalimumabu dla 6 miesięcy obserwacji, natomiast wyższe dla dłuższego (12 miesięcy) okresu obserwacji (Tabela 164).

Ciężkie infekcje

Szansa wystąpienia ciężkich infekcji nie różniła się w sposób istotny statystycznie w porównaniu certolizumabu pegol z placebo dla 6 i 12 miesięcy obserwacji. Stwierdzono natomiast, że adalimumabu względem placebo istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia ciężkich infekcji po okresie wynoszącym 12 miesięcy. W porównaniu pośrednim metodą Bù chera nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i adalimumabem (OR = 0,38 [0,03; 4,73]) po 12 miesiącach obserwacji (Tabela 164).

Tabela 163.
Porównanie pośrednie certolizumab pegol vs adalimumab (analiza skuteczności)

Punkt końcowy	CZP vs PLC			ADA vs PLC			CZP vs ADA		Uwzględnione badania	
	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	GRADE	CZP	ADA
3 miesiące										
ACR20	9,14 [6,52; 12,81]	16%	965 (2)	4,45 [3,21; 6,16]	24%	711 (4)	2,05 [1,28; 3,28]	średni	RAPID1 2008, RAPID2 2009	ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009
ACR50	7,53 [4,54; 12,49]	6%	965 (2)	4,40 [2,86; 6,77]	9%	711 (4)	1,71 [0,88; 3,33]	niski	RAPID1 2008, RAPID2 2009	ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009
ACR70	11,33 [4,33; 29,62]	1%	965 (2)	3,96 [1,88; 8,35]	2%	711 (4)	2,86 [0,85; 9,66]	niski	RAPID1 2008, RAPID2 2009	ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009
Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28	-1,52 [-2,43; -0,61] ^a	nd	373 (1)	-	-	-	x	x	RAPID2 2009	-
Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	-22,20 [-35,42; -8,98] ^a	nd	592 (1)	-	-	-	x	x	RAPID1 2008	-
Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	-0,32 [-0,51; -0,13] ^a	nd	592 (1)	-0,40 [-0,76; -0,04]	nd	47 (1)	0,08 [-0,33; 0,49]	niski	RAPID1 2008	Chen 2009
6 miesięcy										
ACR20	10,58 [7,28; 15,38]	12%	965 (2)	4,88 [2,43; 9,78]	28%	664 (3)	2,17 [0,98; 4,78]	niski	RAPID1 2008, RAPID2 2009	ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007
ACR50	8,93	6%	965 (2)	6,65	10%	664 (3)	1,34	niski	RAPID1	ARMADA 2003,

Punkt końcowy	CZP vs PLC			ADA vs PLC			CZP vs ADA		Uwzględnione badania	
	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	GRADE	CZP	ADA
	[5,45; 14,61]			[4,38; 10,11]			[0,70; 2,56]		2008, RAPID2 2009	Keystone 2004, Kim 2007
ACR70	11,00 [5,06; 23,94]	2%	965 (2)	6,84 [3,70; 12,62]	4%	664 (3)	1,61 [0,60; 4,33]	niski	RAPID1 2008, RAPID2 2009	ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007
Remisja choroby wg DAS28	13,00 [1,73; 97,38]	1%	373 (1)	-	-	-	x	x	RAPID2 2009	-
Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28	-1,77 [-2,02; -1,52] ^a	nd	373 (1)	-	-	-	x	x	RAPID2 2009	-
Klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI	8,56 [5,92; 12,37]	12%	965 (2)	-	-	-	x	x	RAPID2 2009 RAPID1 2008	-
Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	-0,37 [-0,46; -0,28] ^a	nd	965 (2)	-0,32 [-0,40; -0,24] ^a	nd	663 (3)	-0,05 [-0,17; 0,07]	niski	RAPID2 2009	ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007
Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	-28,10 [-39,50; -16,70] ^a	nd	373 (1)	-22,92 [-32,58; -13,27] ^a	nd	536 (2)	-5,18 [-20,12; 9,76]	niski	RAPID 1 2008 RAPID2 2009	ARMADA 2003, Keystone 2004
12 miesięcy										
ACR20	7,56 [4,78; 11,94]	13%	592 (1)	4,55 [2,97; 6,96]	24%	407 (1)	1,66 [0,89; 3,10]	niski	RAPID1 2008	Keystone 2004
ACR50	7,65 [4,35; 13,46]	8%	592 (1)	6,77 [3,92; 11,71]	10%	407 (1)	1,13 [0,51; 2,48]	niski	RAPID1 2008	Keystone 2004
ACR70	7,68 [3,48; 16,95]	4%	592 (1)	6,41 [3,05; 13,46]	5%	407 (1)	1,20 [0,40; 3,55]	niski	RAPID1 2008	Keystone 2004

Punkt końcowy	CZP vs PLC			ADA vs PLC			CZP vs ADA		Uwzględnione badania	
	OR [CI _{95%}]	R _k	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	R _k	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	GRADE	CZP	ADA
Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28	-0,90 [-1,12; -0,68] ^a	nd	592 (1)	-	-	-	x	x	RAPID1 2008	-
Klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI	6,13 [3,85; 9,75]	13%	592 (1)	-	-	-	x	x	RAPID1 2008	-
Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	-0,42 [-0,67; -0,17] ^a	nd	592 (1)	-0,34 [-0,45; -0,23] ^a	nd	407 (1)	-0,08 [-0,35; 0,19]	niski	RAPID1 2008	Keystone 2004

L_b – liczba badań włączonych do porównania pośredniego,

N – liczba pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego,

R_k – prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie kontrolnej (placebo),

a – WMD [CI_{95%}],

„-” – nie oceniano danego punktu końcowego w badaniach lub nie podano pełnych danych umożliwiających obliczenie RB / MD / WMD,

x – brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Tabela 164.

Porównanie pośrednie certolizumab pegol vs adalimumab (analiza bezpieczeństwa)

Punkt końcowy	CZP vs PLC			ADA vs PLC			CZP vs ADA		Uwzględnione badania	
	OR [CI _{95%}]	R _k	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	R _k	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	GRADE	CZP	ADA
6 miesięcy										
Wycofanie z badania z powodu AE	3,13 [0,69; 14,19]	2%	373 (1)	0,65 [0,19; 2,23]	5%	257 (2)	4,82 [0,69; 33,84]	niski	RAPID2 2009	ARMADA 2003, Kim 2007
AE ogółem	1,14 [0,74; 1,76]	53%	373 (1)	1,16 [0,46; 2,97]	83%	128 (1)	0,98 [0,35; 2,75]	niski	RAPID2 2009	Kim 2007
SAE	2,37 [0,78; 7,15]	3%	373 (1)	1,15 [0,36; 3,62]	10%	128 (1)	2,06 [0,42; 10,20]	niski	RAPID2 2009	Kim 2007

Punkt końcowy	CZP vs PLC			ADA vs PLC			CZP vs ADA		Uwzględnione badania	
	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	GRADE	CZP	ADA
Infekcje	1,47 [0,88; 2,45]	21%	373 (1)	1,09 [0,53; 2,25]	35%	128 (1)	1,35 [0,56; 3,27]	niski	RAPID2 2009	Kim 2007
Ciężkie infekcje	8,87 [0,51; 154,95]	0%	373 (1)	-	-	-	x	x	RAPID2 2009	-
12 miesięcy										
Wycofanie z badania z powodu AE	2,95 [0,86; 10,20]	2%	592 (1)	2,07 [1,03; 4,15]	7%	407 (1)	1,43 [0,34; 5,89]	niski	RAPID1 2008	Keystone 2004
AE ogółem	2,16 [1,51; 3,10]	58%	592(1)	-	-	-	x	x	RAPID1 2008	-
SAE	2,22 [1,12; 4,39]	6%	591(1)	-	-	-	x	x	RAPID1 2008	-
Infekcje	2,19 [1,50; 3,18]	26%	591 (1)	1,66 [0,71; 3,88]	5%	407 (1)	1,32 [0,52; 3,34]	niski	RAPID1 2008	Keystone 2004
Ciężkie infekcje	4,19 [0,95; 18,41]	1%	591 (1)	11,17 [1,43; 87,33]	<1%	407 (1)	0,38 [0,03; 4,73]	niski	RAPID1 2008	Keystone 2004

L_b – liczba badań włączonych do porównania pośredniego,

N – liczba pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego,

R_K – prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie kontrolnej (placebo),

„-” – nie oceniano danego punktu końcowego w badaniach lub nie podano pełnych danych umożliwiających obliczenie RR,

x – brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

10.2. CZP vs ETA

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z etanerceptem w terapii dodanej do MTX włączono wyniki badania RAPID1 2008 i RAPID2 2009 (certolizumab pegol) oraz Weinblatt 1999, Lan 2004 i TEMPO 2004 (etanercept). Wspólną grupą referencyjną było placebo dodane do MTX.

Nie można było przeprowadzić porównania pośredniego leków odnośnie bezwzględnej zmiany wskaźnika DAS28, ponieważ w pracach dla etanerceptu włączonych do porównania pośredniego nie analizowano tego punktu końcowego. Nie przeprowadzono również porównania pośredniego dla względnej zmiany stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI oraz dla klinicznie istotnej poprawy wg HAQ-DI, ponieważ ocena tego punktu końcowego w pracach dotyczących etanerceptu była dokonywana w innych okresach obserwacji.

Odpowiedź ACR20

Na podstawie badań RCT wykazano, że zarówno certolizumab pegol, jak i etanercept istotnie statystycznie zwiększają szansę uzyskania odpowiedzi ACR20 w porównaniu z placebo we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (3, 6 i 12 miesięcy) z wyjątkiem etanerceptu dla 6 miesięcy obserwacji, gdzie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem a placebo. W porównaniu pośrednim metodą Büchera stwierdzono, że szansa uzyskania odpowiedzi ACR20 była znamienne statystycznie wyższa w badaniach dotyczących certolizumabu pegol w porównaniu z etanerceptem po 12 miesiącach obserwacji (OR = 4,04 [2,10; 7,78]). 3 i 6 miesiącach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (odpowiednio: OR = 2,21 [0,69; 7,02]; OR = 3,48 [0,79; 15,38]). W okresie 3, 6 i 12 miesięcy obserwacji prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR20 w grupach referencyjnych badań dotyczących etanerceptu było wyższe niż w pracach dla certolizumabu pegol (Tabela 165).

Odpowiedź ACR50

Na podstawie badań RCT wykazano, że certolizumab pegol istotnie statystycznie zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi ACR50 w porównaniu z placebo we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (3, 6 i 12 miesięcy), natomiast etanercept istotnie statystycznie poprawia odpowiedź na leczenie w porównaniu z placebo tylko po 3 i 12 miesiącach. W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i etanerceptem po 3 i 6 miesiącach obserwacji (odpowiednio: OR = 0,88 [0,11; 6,85]; OR = 1,83 [0,20; 16,38]), natomiast dla okresu obserwacji 12 miesięcy odnotowano znamienne statystycznie zwiększenie szansy uzyskania ACR50 w grupie certolizumabu pegol w porównaniu z etanerceptem (OR = 2,61 [1,32; 5,16]). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR50 w grupach referencyjnych badań dotyczących etanerceptu dla wszystkich okresów obserwacji było wyższe niż w pracach dla certolizumabu pegol (Tabela 165).

Odpowiedź ACR70

Na podstawie badań RCT wykazano, że zarówno certolizumab pegol, jak i etanercept istotnie statystycznie zwiększają szansę uzyskania odpowiedzi ACR70 w porównaniu z placebo we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (3, 6 i 12 miesięcy). W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i etanerceptem dla 3 i 12 miesięcy obserwacji (odpowiednio: OR = 2,60 [0,86; 7,85]; OR = 2,38 [0,97; 5,83]); natomiast po 6 miesiącach obserwacji odnotowano statystycznie istotne różnice na korzyść certolizumabu pegol (OR = 3,63 [1,50; 8,80]). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR70 w grupach referencyjnych badań dotyczących etanerceptu było wyższe niż w pracach dla certolizumabu pegol (Tabela 165).

Remisja choroby wg DAS28

W badaniu dotyczącym etanerceptu remisję choroby wg DAS28 oceniano tylko dla 6 miesięcy obserwacji. Na podstawie badań RCT wykazano, że zarówno certolizumab pegol, jak i etanercept istotnie statystycznie zwiększają szansę uzyskania remisji choroby wg DAS28 w porównaniu z placebo. W porównaniu pośrednim metodą Buchera nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i etanerceptem (OR = 4,71 [0,59; 37,33]). Prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby wg DAS28 w grupie referencyjnej w badaniu dotyczącym etanerceptu było wyższe niż w pracy dla certolizumabu pegol (Tabela 165).

Klinicznie istotna odpowiedź wg HAQ-DI

W badaniu dotyczącym certolizumabu pegol klinicznie istotna odpowiedź wg HAQ-DI oceniano po 6 i 12 miesiącach obserwacji, natomiast w badaniu dotyczącym etanerceptu po 12 miesiącach obserwacji. Zarówno w przypadku certolizumabu pegol, jak również etanerceptu stwierdzono istotną statystycznie przewagę interwencji względem placebo. W porównaniu pośrednim metodą Büchera wykazano znamienne statystycznie różnicę na korzyść certolizumabu pegol w porównaniu z etanerceptem dla 12 miesięcy obserwacji (OR = 4,29 [1,20; 7,38]). Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej odpowiedzi w grupie referencyjnej badania dotyczącego etanerceptu było wyższe niż w pracach dla certolizumabu pegol (Tabela 165).

Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI

W badaniach dotyczących certolizumabu pegol oraz etanerceptu oceniano bezwzględną zmianę stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI dla 3, 6 i 12 miesięcy obserwacji. Na podstawie badań RCT wykazano, że zarówno certolizumab pegol, jak i etanercept względem placebo istotnie statystycznie zmniejszają stopień niepełnosprawności w analizowanych okresach obserwacji. W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i etanerceptem zarówno dla 3, 6, jak również dla 12 miesięcy obserwacji (odpowiednio: WMD = 0,09 [-0,38; 0,56], WMD = -0,11 [-0,33; 0,11] i WMD = -0,09 [-0,39; 0,21]) (Tabela 165).

Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI

W badaniach dotyczących etanerceptu względną zmianę stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI oceniano tylko dla 6 miesięcy obserwacji. Na podstawie badań RCT wykazano, że zarówno certolizumab pegol, jak i etanercept istotnie statystycznie zmniejszają stopień niepełnosprawności wg HAQ-DI w porównaniu z placebo. W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i etanerceptem (WMD = -8,10 [-24,59; 8,39] (Tabela 165).

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych raportowano dla 6 i 12 miesięcy obserwacji. Na podstawie badań RCT nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol w porównaniu z placebo względem wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem a placebo odnośnie tego punktu końcowego. W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i etanerceptem dla 6 miesięcy obserwacji (OR = 3,07 [0,17; 53,84]), natomiast dla 12 miesięcy obserwacji wykazano, że certolizumab pegol istotnie statystycznie zwiększa szansę wycofania z badania z powodu działań niepożądanych (OR = 4,15 [1,06; 16,21]). Ryzyko wyjściowe (w grupach referencyjnych) dla certolizumabu pegol było niższe niż dla etanerceptu (Tabela 165).

Działania niepożądane ogółem

Dla certolizumabu pegol działania niepożądane ogółem raportowano dla 6 i 12 miesięcy obserwacji. Po 12 miesiącach obserwacji stwierdzono, że certolizumab pegol względem placebo znamienne statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Dla 6 miesięcy obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W badaniu dotyczącym etanerceptu wystąpienie działań niepożądanych ogółem raportowano dla 12 miesięcy, nie wykazując znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W porównaniu pośrednim metodą Buchera dla 12 miesięcy obserwacji wykazano, że certolizumab pegol istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych (OR = 2,18 [1,21; 3,94]). Ryzyko wyjściowe (w grupach referencyjnych) dla certolizumabu pegol było niższe niż dla etanerceptu (Tabela 165).

Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane były raportowane dla 6 i 12 miesięcy obserwacji w badaniach dotyczących certolizumabu pegol. Stwierdzono, że certolizumab pegol w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dla 12 miesięcy obserwacji. W badaniu dotyczącym etanerceptu, w którym ciężkie działania niepożądane raportowano tylko dla 12 miesięcy obserwacji, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami. W porównaniu pośrednim metodą Büchera wykazano, że certolizumabem pegol w porównaniu z etanerceptem, istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 12 miesięcy

obserwacji (OR = 3,31 [1,32; 8,33]). Ryzyko wyjściowe (w grupach referencyjnych) dla certolizumabu pegol było niższe niż dla etanerceptu (Tabela 165).

Infekcje

Infekcje raportowano dla 6 i 12 miesięcy obserwacji. Na podstawie badań RCT wykazano, że etanercept w porównaniu z placebo nie zwiększa istotnie statystycznie szansy wystąpienia infekcji. Brak istotnych statystycznie różnic odnośnie tego punktu końcowego wykazano także w porównaniu certolizumabu pegol z placebo dla 6 miesięcy obserwacji. W dłuższym okresie obserwacji (12 miesięcy) wykazano, że certolizumab pegol znamienne statystycznie zwiększa szansę wystąpienia infekcji. W porównaniu pośrednim metodą Büchera dla 6 miesięcy nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i etanerceptem dla tego punktu końcowego (OR = 2,45 [0,87; 6,94]). Dla 12 miesięcy obserwacji zaobserwowano, że certolizumab pegol w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę wystąpienia infekcji (OR = 1,99 [1,16; 3,41]). Ryzyko wyjściowe w grupach referencyjnych dla certolizumabu pegol było niższe niż dla etanerceptu (Tabela 165).

Ciężkie infekcje

Wystąpienie ciężkich infekcji raportowano dla 6 i 12 miesięcy w badaniach dotyczących certolizumabu pegol oraz dla 12 miesięcy w pracy dotyczącej etanerceptu. W żadnym z analizowanych okresów obserwacji, nie stwierdzono znamienych pod względem statystycznym różnic w odniesieniu do placebo. W porównaniu pośrednim metodą Büchera dla 12 miesięcy nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i etanerceptem odnośnie wystąpienia ciężkich infekcji (OR = 4,23 [0,75; 23,97]). Ryzyko wyjściowe w grupach referencyjnych dla certolizumabu pegol było niższe niż dla etanerceptu (Tabela 165).

Tabela 165.
Porównanie pośrednie certolizumab pegol vs etanercept (analiza skuteczności)

Punkt końcowy	CZP vs PLC			ETA vs PLC			CZP vs ETA		Uwzględnione badania	
	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	GRADE	CZP	ETA
3 miesiące										
ACR20	9,14 [6,52; 12,81]	16%	965 (2)	4,14 [1,37; 12,53]	58%	606 (3)	2,21 [0,69; 7,02]	niski	RAPID1 2008, RAPID2 2009	Weinblatt 1999, Lan 2004, TEMPO 2004
ACR50	7,53 [4,54; 12,49]	6%	965 (2)	8,54 [1,17; 62,13]	23%	606 (3)	0,88 [0,11; 6,85]	niski	RAPID1 2008, RAPID2 2009	Weinblatt 1999, Lan 2004, TEMPO 2004
ACR70	11,33 [4,33; 29,62]	1%	965 (2)	4,35 [2,53; 7,47]	6%	606 (3)	2,60 [0,86; 7,85]	niski	RAPID1 2008, RAPID2 2009	Weinblatt 1999, Lan 2004, TEMPO 2004
Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28	-1,52 [-2,43; -0,61] ^a	nd	373 (1)	-	-	-	x	x	RAPID2 2009	-
Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	-22,20 [-35,42; -8,98] ^a	nd	592 (1)	-	-	-	x	x	RAPID1 2008	-
Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	-0,32 [-0,51; -0,13] ^a	nd	592 (1)	-0,41 [-0,76; -0,06]	nd	58 (1)	0,09 [-0,38; 0,56]	niski	RAPID1 2008	Lan 2004
6 miesięcy										
ACR20	10,58 [7,28; 15,38]	12%	965 (2)	3,04 [0,72; 12,77]	68%	548 (2)	3,48 [0,79; 15,38]	niski	RAPID1 2008, RAPID2 2009	Weinblatt 1999, TEMPO 2004
ACR50	8,93	6%	965 (2)	4,88	37%	548 (2)	1,83	niski	RAPID1 2008,	Weinblatt 1999,

Punkt końcowy	CZP vs PLC			ETA vs PLC			CZP vs ETA		Uwzględnione badania	
	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	GRADE	CZP	ETA
	[5,45; 14,61]			[0,56; 42,37]			[0,20; 16, 38]		RAPID2 2009	TEMPO 2004
ACR70	11,00 [5,06; 23,94]	2%	965 (2)	3,03 [1,98; 4,63]	16%	548 (2)	3,63 [1,50; 8,80]	średni	RAPID1 2008, RAPID2 2009	Weinblatt 1999, TEMPO 2004
Remisja choroby wg DAS28	13,00 [1,73; 97,38]	1%	373 (1)	2,76 [1,72; 4,43]	14%	459 (1)	4,71 [0,59; 37,33]	niski	RAPID2 2009	TEMPO 2004
Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28	-1,77 [-2,02; -1,52] ^a	nd	373 (1)	-	-	-	x	x	RAPID2 2009	-
Klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI	8,56 [5,92; 12,37]	12%	965 (2)	-	-	-	x	x	RAPID1 2008 RAPID2 2009	-
Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	-0,37 [-0,46; -0,28] ^a	nd	965 (2)	-0,26 [-0,46; -0,06] ^a	nd	459 (1)	-0,11 [-0,33; 0,11] ^a	niski	RAPID1 2008 RAPID2 2009	TEMPO 2004
Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	-28,10 [-39,50; -16,70] ^a	nd	373 (1)	-20,00 [-31,91; -8,09] ^a	nd	89 (1)	-8,10 [-24,59; 8,39] ^a	niski	RAPID2 2009	Weinblatt 1999
12 miesięcy										
ACR20	7,56 [4,78; 11,94]	13%	592 (1)	1,87 [1,17; 2,98]	75%	459 (1)	4,04 [2,10; 7,78]	średni	RAPID1 2008	TEMPO 2004
ACR50	7,65 [4,35; 13,46]	8%	592 (1)	2,93 [2,00; 4,29]	43%	459 (1)	2,61 [1,32; 5,16]	średni	RAPID1 2008	TEMPO 2004
ACR70	7,68 [3,48; 16,95]	4%	592 (1)	3,23 [2,12; 4,92]	19%	459 (1)	2,38 [0,97; 5,83]	niski	RAPID1 2008	TEMPO 2004

Punkt końcowy	CZP vs PLC			ETA vs PLC			CZP vs ETA		Uwzględnione badania	
	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	GRADE	CZP	ETA
Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28	-0,90 [-1,12; -0,68] ^a	nd	592 (1)	-	-	-	x	x	RAPID1 2008	-
Klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI	6,13 [3,85; 9,75]	13%	592 (1)	1,84 [1,13; 2,98]	77%	459 (1)	4,29 [1,20; 7,38]	średni	RAPID1 2008	TEMPO 2004
Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	-0,42 [-0,67; -0,17] ^a	nd	592 (1)	-0,33 [-0,50; -0,16] ^a	nd	459 (1)	-0,09 [-0,39; 0,21] ^a	niski	RAPID1 2008	TEMPO 2004

L_b – liczba badań włączonych do porównania pośredniego,

N – liczba pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego,

R_K – prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie kontrolnej (placebo),

a – WMD [CI_{95%}],

„-” – nie oceniano danego punktu końcowego w badaniach lub nie podano pełnych danych umożliwiających obliczenie RB / MD /WMD,

x – brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Tabela 166.
Porównanie pośrednie certolizumab pegol vs etanercept (analiza bezpieczeństwa)

Punkt końcowy	CZP vs PLC			ETA vs PLC			CZP vs ETA		Uwzględnione badania	
	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	GRADE	CZP	ETA
6 miesięcy										
Wycofanie z badania z powodu AE	3,13 [0,69; 14,19]	2%	373 (1)	1,02 [0,09; 11,69]	3%	89 (1)	3,07 [0,17; 53,84]	niski	RAPID2 2009	Weinblatt 1999
AE ogółem	1,14 [0,74; 1,76]	53%	373 (1)	-	-	-	x	x	RAPID2 2009	-
SAE	2,37 [0,78; 7,15]	3%	373 (1)	-	-	-	x	x	RAPID2 2009	-
Infekcje	1,47 [0,88; 2,45]	21%	373 (1)	0,60 [0,24; 1,47]	63%	89 (1)	2,45 [0,87; 6,94]	niski	RAPID2 2009	Weinblatt 1999
Ciężkie infekcje	8,87 [0,51; 154,95]	0%	373 (1)	-	-	-	x	x	RAPID2 2009	-
12 miesięcy										
Wycofanie z badania z powodu AE	2,95 [0,86; 10,20]	2%	592 (1)	0,71 [0,40; 1,25]	14%	459 (1)	4,15 [1,06; 16,21]	średni	RAPID1 2008	TEMPO 2004
AE ogółem	2,16 [1,51; 3,10]	58%	592(1)	0,99 [0,62; 1,58]-	81%	459 (1)	2,18 [1,21; 3,94]	średni	RAPID1 2008	TEMPO 2004
SAE	2,22 [1,12; 4,39]	6%	591(1)	0,67 [0,36; 1,24]	12%	459 (1)	3,31 [1,32; 8,33]	średni	RAPID1 2008	TEMPO 2004
Infekcje	2,19 [1,50; 3,18]	26%	591 (1)	1,10 [0,75; 1,62]	64%	459 (1)	1,99 [1,16; 3,41]	średni	RAPID1 2008	TEMPO 2004

Punkt końcowy	CZP vs PLC			ETA vs PLC			CZP vs ETA		Uwzględnione badania	
	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	GRADE	CZP	ETA
Ciężkie infekcje	4,19 [0,95; 18,41]	1%	591 (1)	0,99 [0,40; 2,42]	4%	459 (1)	4,23 [0,75; 23,97]	niski	RAPID1 2008	TEMPO 2004

L_b – liczba badań włączonych do porównania pośredniego,

N – liczba pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego,

R_K – prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie kontrolnej (placebo),

„-” – nie oceniano danego punktu końcowego w badaniach lub nie podano pełnych danych umożliwiających obliczenie RR,

x – brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

10.3. CZP vs INF

Do pośredniego porównania certolizumabu pegol z infliksimabem w terapii dodanej do MTX włączono wyniki badania RAPID1 2008 i RAPID2 2009 (certolizumab pegol) oraz ATTRACT 1999, Abe 2006, START 2006, Zhang 2006 i ATTEST 2008 (infliksimab). Wspólną grupą referencyjną było placebo dodane do metotreksatu.

Nie można było przeprowadzić porównania pośredniego w odniesieniu do bezwzględnej zmiany wskaźnika DAS28, bezwzględnej zmiany stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI, uzyskania klinicznie istotnej poprawy wg HAQ-DI i infekcji ogółem, ponieważ ocena tych punktów końcowych w badaniach dla infliksimabu dokonywana była w innym okresie obserwacji niż w pracach dla certolizumabu pegol.

Odpowiedź ACR20

Na podstawie badań RCT wykazano, że certolizumab pegol oraz infliksimab w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększają szansę uzyskania odpowiedzi ACR20 we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (3, 6 i 12 miesięcy). W porównaniu pośrednim metodą Bù chera nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i infliksimabem po 3 i 12 miesiącach leczenia (odpowiednio OR = 1,77 [0,68; 4,56] i OR = 2,16 [0,94; 4,99]), natomiast po 6 miesiącach obserwacji szansa uzyskania odpowiedzi ACR20 w grupie certolizumabu pegol była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie leczonej infliksimabem (OR = 2,70 [1,65; 4,41]). W okresie 3, 6 i 12 miesięcy obserwacji prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR20 w grupach referencyjnych badań dotyczących infliksimabu było wyższe niż w pracach dla certolizumabu pegol (Tabela 167).

Odpowiedź ACR50

Na podstawie badań RCT wykazano, że certolizumab pegol oraz infliksimab w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększają szansę uzyskania odpowiedzi ACR50 we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (3, 6 i 12 miesięcy). W porównaniu pośrednim metodą Bù chera nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i infliksimabem po 3 i 12 miesiącach leczenia (odpowiednio OR = 1,59 [0,44; 5,80] oraz OR = 2,50 [0,84; 7,42]), natomiast istotne statystycznie różnice na korzyść certolizumabu pegol wykazano w analizie po 6 miesiącach obserwacji (OR = 2,03 [1,06; 3,89]). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR50 w grupach referencyjnych badań dla certolizumabu była nieznacznie niższe niż dla infliksimabu (po 3 i 6 miesiącach obserwacji) oraz równe po 12 miesiącach obserwacji (Tabela 167).

Odpowiedź ACR70

Na podstawie badań RCT wykazano, że certolizumab pegol oraz infliksimab istotnie statystycznie zwiększają szansę uzyskania odpowiedzi ACR70 w porównaniu z placebo po 6 i 12 miesiącach obserwacji. Natomiast w 3-miesięcznym okresie obserwacji znamienne statystycznie różnice były obserwowane wyłącznie w grupie pacjentów stosujących certolizumab pegol. W porównaniu

pośrednim metodą Bùchera nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i infliksimabem po 3 i 12 miesiącach leczenia (odpowiednio OR = 0,97 [0,04; 20,97] oraz 1,53 [0,26; 8,81]), natomiast po 6 miesiącach obserwacji wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść certolizumabu pegol (OR = 3,29 [1,24; 8,71]). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR70 w grupach referencyjnych było niskie w badaniach dotyczących obu leków (Tabela 167).

Remisja choroby wg DAS28

W badaniach dotyczących certolizumabu pegol i infliksimabu remisję choroby wg DAS28 oceniano tylko dla 6 miesięcy obserwacji. Na podstawie badań RCT wykazano, że zarówno certolizumab pegol, jak i infliksimab istotnie statystycznie zwiększają szansę uzyskania remisji choroby wg DAS28 w porównaniu z placebo. W porównaniu pośrednim metodą Bùchera nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i infliksimabem (OR = 4,74 [0,61; 36,88]). Prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby wg DAS28 w grupie referencyjnej w badaniu dotyczącym infliksimabu było wyższe niż w pracy oceniającej certolizumab pegol (Tabela 167).

Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28

W badaniach dotyczących infliksimabu bezwzględną zmianę wskaźnika DAS28 oceniano tylko dla 6 miesięcy obserwacji, natomiast w badaniach dla certolizumabu pegol zarówno po 3, 6, jak i 12 miesiącach leczenia. Na podstawie badań RCT wykazano, że certolizumab pegol oraz infliksimab w porównaniu z placebo istotnie statystycznie wpływają na bezwzględną zmianę wskaźnika DAS28. W porównaniu pośrednim metodą Bùchera stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi interwencjami na korzyść certolizumabu (WMD = -1,00 [-1,52; -0,48]) dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy (Tabela 167).

Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI

W badaniach dotyczących infliksimabu względną zmianę stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI oceniano tylko dla 3 miesięcy obserwacji, natomiast w badaniach dla certolizumabu pegol po 3 oraz 6 miesiącach leczenia. Na podstawie badań RCT wykazano, że certolizumab pegol oraz infliksimab w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejszają stopień niepełnosprawności wg HAQ-DI. W porównaniu pośrednim metodą Bùchera nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i infliksimabem (WMD=-11,57 [-28,53; 5,39]; Tabela 167).

Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI

W badaniach dotyczących infliksimabu bezwzględną zmianę stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI oceniano tylko dla 3 miesięcy obserwacji, natomiast w badaniach dla certolizumabu pegol zarówno po 3, 6, jak i 12 miesiącach leczenia. Na podstawie badań RCT wykazano, że certolizumab pegol oraz infliksimab w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejszają stopień niepełnosprawności wg HAQ-DI. W porównaniu pośrednim metodą Buchera nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic

między certolizumabem pegol i infliksimabem (WMD = -0,01 [-0,28; 0,26]) po 3 miesiącach obserwacji (Tabela 167).

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

Prawdopodobieństwo wycofania z badania z powodu działań niepożądanych w grupie certolizumabu pegol nie różniło się w sposób istotny statystycznie od prawdopodobieństwa w grupie placebo zarówno po 6, jak i 12 miesiącach obserwacji. W przypadku infliksimabu wykazano istotny statystycznie wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego po 6 miesiącach leczenia, natomiast po 12 miesiącach różnica pomiędzy infliksimabem a placebo nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i infliksimabem zarówno po 6, jak i 12 miesiącach leczenia (odpowiednio OR = 1,13 [0,21; 6,20] oraz OR = 4,15 [0,75; 22,99]). Ryzyko w grupach referencyjnych badań dotyczących certolizumabu pegol było niskie i zbliżone do ryzyka w grupach referencyjnych dla infliksimabu po 6 miesiącach obserwacji, natomiast po 12 miesiącach leczenia ryzyko w grupie referencyjnej badania dotyczącego infliksimabu było wyższe w porównaniu z ryzykiem w badaniu dla certolizumabu pegol (Tabela 164).

Działania niepożądane ogółem

Na podstawie badań RCT wykazano, iż certolizumab pegol w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia działań niepożądanych w okresie 12 miesięcy obserwacji, natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol a placebo w odniesieniu do tego punktu końcowego po 6 miesiącach obserwacji. W przypadku infliksimabu nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w żadnym z analizowanych okresów obserwacji. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol i infliksimabem zarówno po 6, jak i 12 miesiącach leczenia (odpowiednio OR = 0,98 [0,58; 1,65] oraz OR = 1,66 [0,41; 6,67]). Ryzyko w grupach referencyjnych badań dotyczących certolizumabu pegol było niższe niż w pracach oceniających infliksimab (Tabela 164).

Ciężkie działania niepożądane

Na podstawie badań RCT wykazano, iż certolizumab pegol w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w okresie 12 miesięcy obserwacji, natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol a placebo w odniesieniu do tego punktu końcowego po 6 miesiącach obserwacji. W przypadku infliksimabu nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w obu analizowanych okresach obserwacji. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy lekami po 6 miesiącach leczenia (OR = 2,32 [0,70; 7,67]). Natomiast po 12 miesiącach obserwacji różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami osiągnęła poziom istotności statystycznej na korzyść infliksimabu (OR = 4,63 [1,57; 13,62]). Ryzyko w grupie referencyjnej badań dotyczących certolizumabu pegol było niższe niż w pracy oceniającej infliksimab (Tabela 164).

Infekcje

W badaniach dotyczących infliksimabu ryzyko wystąpienia infekcji oceniano wyłącznie po 6 miesiącach obserwacji, natomiast w badaniach dla certolizumabu pegol zarówno po 6, jak i po 12 miesiącach leczenia. Szansa wystąpienia infekcji w grupach certolizumabu pegol oraz infliksimabu nie różniła się w sposób istotny statystycznie w porównaniu z placebo po 6 miesiącach obserwacji. Natomiast po 12 miesiącach obserwacji w grupie pacjentów stosujących certolizumab wykazano istotne statystycznie zwiększenie szansy wystąpienia infekcji w porównaniu do grupy pacjentów stosujących placebo. W porównaniu pośrednim po 6 miesiącach obserwacji nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (OR = 1,46 [0,72; 2,95]). (Tabela 164).

Ciężkie infekcje

Szansa wystąpienia ciężkich infekcji w grupach certolizumabu pegol i infliksimabu nie różniła się w sposób istotny statystycznie od ryzyka w grupie placebo zarówno po 6, jak i 12 miesiącach obserwacji. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnic pomiędzy lekami po 6 miesiącach leczenia (OR = 7,27 [0,37; 144,21]), podczas gdy różnica ta osiągnęła poziom istotności statystycznej po 12 miesiącach obserwacji na korzyść infliksimabu (OR = 16,12 [1,78; 145,79]). Ryzyko w grupach referencyjnych certolizumabu pegol i infliksimabu było niskie, a różnice pomiędzy lekami niewielkie (Tabela 164).

Tabela 167.
Porównanie pośrednie certolizumab pegol vs infliksimab (analiza skuteczności)

Punkt końcowy	CZP vs PLC			INF vs PLC			CZP vs INF		Uwzglęnione badania	
	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	GRADE	CZP	INF
3 miesiące										
ACR20	9,14 [6,52; 12,81]	16%	965 (2)	5,17 [2,13; 12,54]	23%	96 (1)	1,77 [0,68; 4,56]	niski	RAPID1 2008, RAPID2 2009	Abe 2006
ACR50	7,53 [4,54; 12,49]	6%	965 (2)	4,74 [1,44; 15,61]	9%	96 (1)	1,59 [0,44; 5,80]	niski	RAPID1 2008, RAPID2 2009	Abe 2006
ACR70	11,33 [4,33; 29,62]	1%	965 (2)	11,74 [0,63; 218,53]	0%	96 (1)	0,97 [0,04; 20,97]	niski	RAPID1 2008, RAPID2 2009	Abe 2006
Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28	-1,52 [-2,43; -0,61] ^a	nd	373 (1)	-	-	-	x	x	RAPID2 2009	-
Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	-22,20 [-35,42; -8,98] ^a	nd	592 (1)	-10,63 [-21,26; 0,00] ^a	nd	174 (1)	-11,57 [-28,53; 5,39] ^a	niski	RAPID1 2008	ATTRACT 1999
Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	-0,32 [-0,51; -0,13] ^a	nd	592 (1)	-0,31 [-0,50; -0,12]	nd	173 (1)	-0,01 [-0,28; 0,26]	niski		Zhang 2006
6 miesięcy										
ACR20	10,58 [7,28; 15,38]	12%	965 (2)	3,92 [2,85; 5,39]	24%	723 (1)	2,70 [1,65; 4,41]	niski	RAPID1 2008, RAPID2 2009	START 2006
ACR50	8,93 [5,45; 14,61]	6%	965 (2)	4,40 [2,88; 6,71]	9%	723 (1)	2,03 [1,06; 3,89]	niski	RAPID1 2008, RAPID2 2009	START 2006
ACR70	11,00 [5,06; 23,94]	2%	965 (2)	3,34 [1,86; 6,00]	4%	723 (1)	3,29 [1,24; 8,71]	niski	RAPID1 2008, RAPID2 2009	START 2006

Punkt końcowy	CZP vs PLC			INF vs PLC			CZP vs INF		Uwzglęnione badania	
	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	GRADE	CZP	INF
Remisja choroby wg DAS28	13,00 [1,73; 97,38]	1%	373 (1)	2,74 [1,87; 4,00]	13%	723 (1)	4,74 [0,61; 36,88]	niski	RAPID2 2009	START 2006
Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28	-1,77 [-2,02; -1,52] ^a	nd	373 (1)	-0,77 [-1,23; -0,31]	nd	275 (1)	-1,00 [-1,52; -0,48]	x	RAPID2 2009	ATTEST 2008
Klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI	8,56 [5,92; 12,37]	12%	965 (2)	-	-	-	x	x	RAPID2 2009	x
Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	-0,37 [-0,46; -0,28] ^a	nd	965 (2)	-	-	-	x	x	RAPID1 2008 RAPID2 2009	x
Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	-28,10 [-39,50; -16,70] ^a	nd	373 (1)	-	-	-	x	x	RAPID2 2009	x
12 miesięcy										
ACR20	7,56 [4,78; 11,94]]	13%	592 (1)	3,50 [1,74; 7,07]	17%	174 (1)	2,16 [0,94; 4,99]	niski	RAPID1 2008	ATTRACT 1999
ACR50	7,65 [4,35; 13,46]	8%	592 (1)	3,06 [1,21; 7,77]	8%	174 (1)	2,50 [0,84; 7,42]	niski	RAPID1 2008	ATTRACT 1999
ACR70	7,68 [3,48; 16,95]	4%	592 (1)	5,03 [1,05; 23,98]	2%	174 (1)	1,53 [0,26; 8,81]	niski	RAPID1 2008	ATTRACT 1999
Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28	-0,90 [-1,12; -0,68] ^a	nd	592 (1)	-	-	-	x	x	RAPID1 2008	x
Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI	-0,42 [-0,67; -0,17] ^a	nd	592 (1)	-	-	-	x	x	RAPID1 2008	x

L_b – liczba badań włączonych do porównania pośredniego,

N – liczba pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego,

R_k – prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie kontrolnej (placebo),
 a – WMD [CI_{95%}],
 „-” – nie oceniano danego punktu końcowego w badaniach lub nie podano pełnych danych umożliwiających obliczenie OR / MD / WMD,
 x – brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Tabela 168.
Porównanie pośrednie certolizumab pegol vs infliksimab (analiza bezpieczeństwa)

Punkt końcowy	CZP vs PLC			INF vs PLC			CZP vs INF		Uwzględnione badania	
	OR [CI _{95%}]	R _k	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	R _k	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	GRADE	CZP	INF
6 miesięcy										
Wycofanie z badania z powodu AE	3,13 [0,69; 14,19]	2%	373 (1)	2,76 [1,27; 5,99]	1,9%	998 (2)	1,13 [0,21; 6,20]	niski	RAPID2 2009	START 2006, ATTEST 2008
AE ogółem	1,14 [0,74; 1,76]	53%	373 (1)	1,16 [0,87; 1,54]	70,3%	996 (2)	0,98 [0,58; 1,65]	niski	RAPID2 2009	START 2006, ATTEST 2008
SAE	2,37 [0,78; 7,15]	3%	373 (1)	1,02 [0,65; 1,59]	8,5%	996 (2)	2,32 [0,70; 7,67]	niski	RAPID2 2009	START 2006, ATTEST 2008
Infekcje	1,47 [0,88; 2,45]	21%	373 (1)	1,01 [0,62; 1,64]	52%	275 (1)	1,46 [0,72; 2,95]	niski	RAPID2 2009	ATTEST 2008
Ciężkie infekcje	8,87 [0,51; 154,95]	0%	373 (1)	1,22 [0,51; 2,90]	1,9%	996 (2)	7,27 [0,37; 144,21]	niski	RAPID2 2009	START 2006, ATTEST 2008
12 miesięcy										
Wycofanie z badania z powodu AE	2,95 [0,86; 10,20]	2%	592 (1)	0,71 [0,22; 2,34]	8%	174 (1)	4,15 [0,75; 22,99]	x	RAPID1 2008	ATTRACT 1999
AE ogółem	2,16 [1,51; 3,07]	58%	592(1)	1,30 [0,34; 5,00]	94%	174 (1)	1,66 [0,41; 6,67]	niski	RAPID1 2008	ATTRACT 1999
SAE	2,22 [1,12; 4,39]	6%	591(1)	0,48 [0,21; 1,12]	21%	174 (1)	4,63 [1,57; 13,62]	niski	RAPID1 2008	ATTRACT 1999
Infekcje	2,19	26%	591 (1)	-	-	-	x	x	RAPID1 2008	x

Punkt końcowy	CZP vs PLC			INF vs PLC			CZP vs INF		Uwzględnione badania	
	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	R _K	N (L _b)	OR [CI _{95%}]	GRADE	CZP	INF
	[1,50; 3,18]									
Ciężkie infekcje	4,19 [0,95; 18,41]	1%	591 (1)	0,26 [0,05; 1,30]	8%	174 (1)	16,12 [1,78; 145,79]	niski	RAPID1 2008	ATTRACT 1999

L_b – liczba badań włączonych do porównania pośredniego,

N – liczba pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego,

R_K – prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie kontrolnej (placebo),

„-” – nie oceniano danego punktu końcowego w badaniach lub nie podano pełnych danych umożliwiających obliczenie OR,

x – brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego

11. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Oprócz analizy bezpieczeństwa opartej na wynikach badań randomizowanych porównujących poszczególnych antagonistów TNF- α z placebo, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa. W tym celu przeszukano strony internetowe agencji rządowych:

- Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA – European Medicines Agency),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA – Food and Drug Administration),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków (MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency),
- Australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (TGA – Therapeutic Goods Administration).
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa dla certolizumabu pegol uwzględniono również dodatkowe doniesienia naukowe, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy skuteczności.

11.1. Ocena profilu bezpieczeństwa antagonistów TNF- α w oparciu o raporty opublikowane przez agencje rządowe

Przeszukanie stron agencji monitorujących profil bezpieczeństwa leków dopuszczonych do obrotu nie ujawniło dodatkowych danych na temat bezpieczeństwa certolizumabu pegol. Może to wynikać z faktu, że certolizumab pegol jest stosunkowo nowym lekiem, który pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej uzyskał w dniu 1 października 2009 r., natomiast w USA w dniu 22 kwietnia 2008 r. Zidentyfikowano natomiast zbiorcze raporty dotyczące bezpieczeństwa wszystkich inhibitorów TNF- α , a także dane dla poszczególnych przedstawicieli tej grupy: adalimumabu, etanerceptu oraz infliksimabu. Dokumenty dotyczące bezpieczeństwa antagonistów TNF- α pochodzą ze stron EMA, FDA, MHRH oraz TGA. Natomiast na stronie URPLW MiPB nie odnaleziono żadnych alertów bezpieczeństwa dotyczących antagonistów TNF- α .

Odnalezione dokumenty wskazują, że terapii lekom z grupy inhibitorów TNF- α mogą towarzyszyć:

- poważne infekcje [73–81],
- zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych [82–86],
- zaburzenia czynności i niewydolności wątroby [87, 88],
- ryzyko wystąpienia indukowanego lekiem toczenia rumieniowego. [89]

W doniesieniach o bezpieczeństwie raportowano również występowanie skazy krwotocznej w trakcie terapii adalimumabem lub etanerceptem [73, 90, 91], a także nadwrażliwości na lek związanej z podawaniem adalimumabu lub infliksimabu [73, 79]. Ponadto odnotowano zwiększone ryzyko

pogorszenia stanu pacjenta z zastoinową niewydolnością serca w czasie leczenia infliksimabem [79, 92, 93] oraz przypadki zaburzeń demielinizacyjnych podczas terapii etanerceptem [90, 91]. Zestawienie ostrzeżeń opublikowanych przez poszczególne agencje przedstawia Tabela 169.

Choć leki z grupy antagonistów TNF- α są uważane za stosunkowo bezpieczne, zaleca się monitorowanie leczonych nimi pacjentów pod kątem potencjalnego ryzyka wystąpienia opisanych powyżej zdarzeń niepożądanych, ze szczególnym uwzględnieniem infekcji.

Tabela 169.

Zestawienie doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania antagonistów TNF- α , raportowanych przez FDA, EMA, MHRA oraz TGA

Lek	EMA	FDA	MHRA	TGA
ADA	x	<ol style="list-style-type: none"> 1) Poważne infekcje przy równoczesnym podawaniu anakinry; 2) Nadwrażliwość na lek (wysypka alergiczna, reakcje anafilaktyczne, stała reakcja na lek, nieokreślone reakcje na lek, pokrzywka); 3) Skazy krwotoczne (pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia, leukopenia). 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Ryzyko wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. 	x
ETA	<ol style="list-style-type: none"> 1) Poważne infekcje i neutropenia przy równoczesnym podawaniu anakinry; 2) Skazy krwotoczne (pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna); 3) Zaburzenia demielinizacyjne. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Poważne infekcje w tym gruźlica i posocznica; 2) Zaburzenia układu nerwowego, w tym zaburzenia demielinizacyjne (stwardnienie rozsiane, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu wzrokowego); 3) Skazy krwotoczne (pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna) w tym prowadzące do zgonu. 	x	x
INF	<ol style="list-style-type: none"> 1) Gruźlica i inne poważne infekcje; 2) Ryzyko pogorszenia stanu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca; 3) Nadwrażliwość na lek (wstrząs anafilaktyczny, zdarzenia neurologiczne i nowotwory). 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Gruźlica i inne poważne infekcje oportunistyczne (m.in. histoplazmozy, listeriozy, pneumocytozy); 2) Zwiększone ryzyko hospitalizacji i śmiertelność u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca; 3) Ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych; 4) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, w tym ostra niewydolność, żółtaczką, zapalenie wątroby i zastój żółci. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Gruźlica i inne poważne infekcje oportunistyczne (za raportem EMA). 	x

Inhibitory TNF-α ogółem	<p style="text-align: center;">x</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Poważne infekcje wywołane przez bakterie (m. in. Listeria i Legionella), prątki, grzyby, wirusy, pasożyty i inne oportunistyczne patogeny; 2) Potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, m.in. chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego; 3) Potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności i niewydolności wątroby. 	<p style="text-align: center;">x</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Indukowany przez leki toczeń rumieniowaty.
--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	---

11.2. Ocena bezpieczeństwa certolizumabu pegol na podstawie wyników badań RCT niespełniających kryteriów włączenia do analizy skuteczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Punkt końcowy	Badania (autor i rok)				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted] 3)	[Redacted]	[Redacted] 4)	[Redacted] 4)	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] 3)	[Redacted]

Punkt końcowy	Badania (autor i rok)				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			7) [REDACTED]		[REDACTED]
-	-	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED] 4)	[REDACTED] 1)	[REDACTED]	[REDACTED] 4)	[REDACTED]

12. WNIOSKI KOŃCOWE

Certolizumab pegol vs placebo

Stosowanie certolizumabu pegol zamiast placebo w leczeniu RZS istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70, remisji choroby wg DAS28, klinicznie istotnej poprawy wg HAQ-DI oraz PGA. Istotnie statystycznie wyniki dla uzyskania odpowiedzi ACR20 stwierdzono już po 1 tygodniu leczenia, natomiast w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi ACR50 i ACR70 po 1 i 4 tygodniach terapii, odpowiednio. Wykazano również istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść certolizumabu pegol odnośnie zmniejszenia aktywności choroby wg DAS28, zmniejszenia stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI, redukcji liczby tkliwych stawów oraz liczby obrzękniętych stawów, a także poprawy ogólnej oceny stanu zdrowia przez pacjenta i poprawy jakości życia. Ponadto certolizumab pegol znamienne statystycznie spowalnia progresję zmian radiologicznych oraz zmniejsza ryzyko wycofania z badania ogółem oraz wycofania z badania z powodu braku skuteczności. Certolizumab pegol zwiększa natomiast ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem. Również ciężkie działania niepożądane oraz infekcje, w tym również ciężkie, raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych certolizumabem pegol niż w grupie placebo. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem pegol a placebo odnośnie ryzyka zgonu i ryzyka nowotworów złośliwych.

Adalimumab vs placebo

Stosowanie adalimumabu zamiast placebo w leczeniu RZS istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania ACR20, ACR50 i ACR70 oraz remisji choroby wg DAS28. Istotnie statystycznie wyniki dla uzyskania odpowiedzi ACR20 i ACR50 stwierdzono po 1 i 2 tygodniach leczenia odpowiednio, natomiast w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi ACR70 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w pierwszych 4 tygodniach leczenia. Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu odnośnie zmiany stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI, zmiany liczby tkliwych stawów oraz liczby obrzękniętych stawów, a także poprawy ogólnej oceny stanu zdrowia przez pacjenta. Ponadto adalimumab istotnie statystycznie spowalnia progresję zmian radiologicznych oraz redukuje ryzyko wycofania z badania z powodu braku skuteczności. Adalimumab zwiększa ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy adalimumabem a placebo odnośnie ryzyka zgonów, działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, infekcji, ciężkich infekcji oraz nowotworów złośliwych.

Etanercept vs placebo

Stosowanie etanerceptu zamiast placebo w leczeniu RZS istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70, remisji choroby wg DAS28, a także zwiększa odsetek pacjentów bez progresji zmian radiologicznych. Istotnie statystycznie wyniki dla uzyskania zarówno odpowiedzi ACR20, jak również ACR50 i ACR70 stwierdzono po 2 tygodniach leczenia (nie oceniano skuteczności leku po 1 tygodniu terapii). Wykazano również istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść etanerceptu w zakresie zmniejszenia aktywności choroby, zmiany stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI, zmiany liczby tkliwych stawów oraz liczby obrzękniętych stawów, a także względnej zmiany ogólnej oceny stanu zdrowia przez pacjenta. Ponadto etanercept zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko wycofania z badania z powodu braku skuteczności oraz wycofania z badania ogółem. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem a placebo odnośnie ryzyka zgonów, działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, infekcji ogółem, ciężkich infekcji, nowotworów złośliwych oraz wycofania z badania z powodu działań niepożądanych.

Infliksimab vs placebo

Stosowanie infliksimabu zamiast placebo w leczeniu RZS istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 oraz remisji choroby wg DAS28. Istotnie statystycznie wyniki dla uzyskania odpowiedzi ACR20 stwierdzono po 2 tygodniach leczenia, natomiast w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi ACR50 i ACR70 nie przedstawiono wyników lub nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 1-4 tygodni terapii. Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść infliksimabu odnośnie zmiany stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI, poprawy względnej zmiany jakości życia w obszarze zdrowia psychicznego wg SF-36, zmiany liczby tkliwych stawów oraz liczby obrzękniętych stawów, a także poprawy wg PGA. Ponadto infliksimab istotnie statystycznie spowalnia progresję zmian radiologicznych oraz zmniejsza ryzyko wycofania z powodu braku skuteczności. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksimabem a placebo odnośnie ryzyka zgonu, wycofania z badania ogółem, działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, infekcji, ciężkich infekcji oraz nowotworów złośliwych. Infliksimab istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych.

Porównanie pośrednie

Na podstawie porównania pośredniego z dostosowaniem wykazano, że w terapii RZS u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu tradycyjnych DMARD, certolizumab pegol wydaje się być istotnie statystycznie skuteczniejszy niż pozostałe oceniane inhibitory TNF α w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR20. Ponadto wykazano, również przewagę certolizumabu pegol nad infliksimabem i etanerceptem w odniesieniu do odpowiedzi ACR50 i ACR70, a także nad etanerceptem w zakresie klinicznie istotnej poprawy w HAQ-DI i nad infliksimabem w zakresie remisji choroby wg DAS28

W porównaniu pośrednim stwierdzono, że ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych było wyższe u chorych leczonych certolizumabem pegol niż u pacjentów stosujących etanercept. Wykazano również, że w porównaniu z infliksimabem i etanerceptem certolizumab pegol zwiększa ryzyko ciężkich działań niepożądanych. Dodatkowo przy porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem wykazano znamienne statystycznie wzrost ryzyka działań niepożądanych ogółem, jak również ciężkich infekcji.

13. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących leki z grupy antagonistów TNF analiza porównawcza oparta została o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Bù chera, którego wyniki wiążą się z dużą niepewnością, co stanowi dość istotne ograniczenie analizy. Jednocześnie wobec braku dowodów z porównania bezpośredniego, porównanie pośrednie stanowi najlepsze dostępne źródło informacji o skuteczności i bezpieczeństwie certolizumabu pegol względem innych metod terapeutycznych, stosowanych w leczeniu RZS.
2. Z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych powalających na wnioskowanie o względnej efektywności klinicznej ocenianych interwencji w populacji docelowej zgodnej z zapisem PL, konieczne było kwalifikowane prac, w których populacja badana została zdefiniowana szerzej i uwzględniała pacjentów po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym tradycyjnym DMARD, bez względu na rodzaj wcześniej otrzymywanego preparatu. Kwestia ograniczonych danych dotyczyła zarówno technologii wnioskowanej, jak również wybranych komparatorów.
3. Dodatkowym ograniczeniem przy wnioskowaniu o efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwie) certolizumabu pegol jest specyficzna konstrukcja badań RAPID1 oraz RAPID2. W obu badaniach pacjenci poddawani byli obowiązkowej ewaluacji odpowiedzi na leczenie mierzonej jako wynik ACR20 (w 12 oraz 14 tyg.). Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie byli wykluczani z badania w 16 tyg., z możliwością kontynuacji terapii certolizumabem pegol w ramach badania otwartego. Pacjenci, którzy zdecydowali się na wzięcie udziału w badaniu otwartym nie byli poddawani dalszej ocenie w zakresie bezpieczeństwa. Ponieważ odsetek pacjentów wykluczonych z powodu braku skuteczności terapii w 16 tyg. był większy w grupie placebo niż w grupie certolizumabu pegol, pacjenci z tego ramienia cechowali się krótszą ekspozycją na leczenie, a co za tym idzie również krótszym okresem zbierania danych dla skuteczności i bezpieczeństwa mierzonego w tej grupie pacjentów. To z kolei może wpływać na kierunek wnioskowania zarówno w porównaniu bezpośrednim, jak i pośrednim z innymi inhibitorami TNF- α (przeszacowanie wyników na korzyść certolizumabu w aspekcie skuteczności oraz na jego niekorzyść w aspekcie bezpieczeństwa).
4. Występowanie różnic w ryzyku wyjściowym (w grupach referencyjnych) pomiędzy porównywanymi grupami w badaniach włączonych do porównania pośredniego dodatkowo obniża wiarygodność uzyskanych wyników.
5. Nie można było przeprowadzić porównania pośredniego dla wszystkich włączonych do analizy punktów końcowych z uwagi na różnice w definicji punktów końcowych, brak oceny niektórych

punktów końcowych w badaniach dla certolizumabu pegol lub aktywnego komparatora albo różnice w okresie obserwacji.

6. Część wyników dla zmiennych ciągłych podano w postaci wartości średniej i wartości p, na podstawie, których autorzy niniejszej analizy obliczyli wartość odchylenia standardowego, niezbędnego do ilościowej kumulacji wyników. Wyznaczanie odchylenia standardowego z wartości p i średniej związane jest z ryzykiem wystąpienia błędu oszacowania.
7. Dla niektórych punktów końcowych wyniki prezentowano jedynie w formie graficznej, bez podania wartości liczbowych. W takich przypadkach autorzy analizy odczytali wyniki z wykresów (w przypadku, gdy wykresy cechowały się niską jakością lub małą precyzją - rezygnowano z odczytywania wartości, gdyż wiązałyby się to ze zbyt dużym błędem odczytu).
8. Analizę bezpieczeństwa certolizumabu pegol przeprowadzono wyłącznie na podstawie badań randomizowanych porównujących bezpośrednio ten lek z placebo, ponieważ nie odnaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa badanego leku. Uniemożliwia to przeprowadzenie pełnej oceny profilu bezpieczeństwa m. in. w odniesieniu do wystąpienia ewentualnych rzadkich działań niepożądanych. Poszerzoną analizę bezpieczeństwa antagonistów TNF przeprowadzono na podstawie danych dotyczących adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu oraz TNF- α .

14. DYSUKSJA

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa certolizumabu pegol (produkt leczniczy Cimzia®), stosowanego u dorosłych pacjentów z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym MTX.

Zgodnie z założeniem do analizy klinicznej włączano wszystkie randomizowane badania kliniczne, w których certolizumab pegol stosowano w schemacie podania zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi. Odnaleziono 5 badań RCT dotyczące leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów przy zastosowaniu certolizumabu pegol, przy czym tylko dwa z nich (RAPID1 2008 i RAPID2 2009) spełniały kryteria włączenia odnoszące się do interwencji (400 mg certolizumabu pegol w 0., 2. i 4. tygodniu, następnie 200 mg co 2 tygodnie). Nie odnaleziono prac porównujących certolizumab pegol z aktywnymi komparatorami, dlatego celem przeprowadzenia porównania pośredniego poszukiwano badań oceniających adalimumab, etanercept lub infliksimab z placebo. Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o przeprowadzoną analizę problemu decyzyjnego, na podstawie której stwierdzono, że nowy lek z grupy antagonistów TNF- α należy porównać z innymi preparatami z tej grupy, które aktualnie dostępne są w Polsce i podlegają finansowaniu ze środków publicznych.

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi AOTM. [2] W ramach przeglądu przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, zarówno uniwersalne (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library), jak również specyficzne, dotyczące tematyki leczenia RZS. Korzystano także z konsultacji ze specjalistami oraz z doniesień z konferencji naukowych. Pozwoliło to na odnalezienie 22 randomizowanych prób klinicznych, które spełniały kryteria włączenia do analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Dwie prace dotyczyły porównania certolizumabu pegol z placebo, w siedmiu badaniach oceniano adalimumab w porównaniu z placebo, w siedmiu innych etanercept w porównaniu z placebo, natomiast w sześciu pozostałych infliksimab z placebo. Badania oceniające certolizumab pegol względem placebo cechowały się umiarkowaną wiarygodnością metodyczną (3 punkty w skali Jadad), zostały przeprowadzone jako randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem, ale nie podano w nich opisu zastosowanych metod randomizacji i zaślepienia, nie można również było wnioskować o ukryciu kodu randomizacji. Badania dotyczące pozostałych antagonistów TNF były zróżnicowane pod względem wiarygodności metodologicznej (1-5 punktów w skali Jadad), przy czym dla każdego z aktywnych komparatorów dostępne było co najmniej jedno badanie cechujące się wysoką wiarygodnością (5 punktów w skali Jadad).

Populację docelową we wszystkich badaniach stanowili pacjenci otrzymujący inhibitory TNF- α w I linii leczenia biologicznego (po niepowodzeniu tradycyjnych DMARD). Nie odnaleziono badań, w których oceniane preparaty stosowano by po niepowodzeniu leków biologicznych pierwszego rzutu. Aktualnie

zakończone zostało badanie kliniczne fazy IIIb dla certolizumabu, w którym 38% pacjentów stosowało wcześniej inhibitory TNF- α , jednakże na chwilę obecną wyniki tego badania nie zostały opublikowane w formie pełnotekstowej. Wstępne doniesienia konferencyjne wskazują, że stosowanie certolizumabu pegol w II linii leczenia biologicznego jest porównywalnie efektywne jak terapia w I linii i wiąże się z korzyściami zdrowotnymi mierzonymi jako odpowiedź ACR20, ACR50 oraz ACR70. (Aneks; Rozdz 18.3). [97–100]

Zgodnie z zapisem Programu Lekowego [1] populację wnioskowaną stanowią dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.) z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym MTX. Dane takie są jednak silnie ograniczone w przypadku wszystkich aktualnie dostępnych na rynku leków biologicznych. W związku z powyższym uznano za konieczne kwalifikowanie badań uwzględniających populacje zdefiniowane szerzej, które umożliwią wnioskowanie o względnej efektywności klinicznej certolizumabu pegol i wybranych komparatorów. W analizie uwzględniano prace, w których pacjenci badani otrzymywali wcześniej co najmniej jeden tradycyjny DMARD, bez względu na rodzaj preparatu.

W pierwszej kolejności dokonano porównania efektywności klinicznej wszystkich ocenianych leków z placebo, a dopiero w drugiej kolejności przeprowadzono porównanie pośrednie (z dostosowaniem) certolizumabu pegol z każdym z antagonistów TNF osobno. Porównanie pośrednie wiąże się z wyższym ryzykiem błędu oszacowania niż porównanie w ramach badań „*head to head*”, jednakże stanowi w tym przypadku najlepsze dostępne źródło informacji. Do porównania pośredniego włączono tylko prace jednorodne w zakresie interwencji (badany lek podany w skojarzeniu z metotreksatem), długości okresu obserwacji oraz definicji punktu końcowego. Powyższe ograniczenia dotyczące schematu terapeutycznego podyktowane były dostępnością badań dla certolizumabu pegol (RAPID1 2008 i RAPID2 2009), w których badane interwencje stosowano łącznie z MTX. Oceny klinicznej pacjentów dokonywano po 12, 24 oraz 52 tygodniach obserwacji. Uwzględniając powyższe restrykcje do porównania pośredniego włączono 4 badania kliniczne dla adalimumabu, 3 dla etanerceptu oraz 5 dla infliksimabu.

Przy porównaniach pośrednich ograniczono się do najważniejszych punktów końcowych, na podstawie których podejmuje się decyzje o zastosowaniu danego leku w praktyce klinicznej. W analizie skuteczności uwzględniono zatem odpowiedź na leczenie (ACR20, ACR50 i ACR70), remisję choroby (DAS28), jakość życia (SF-36), stopień niepełnosprawności mierzony za pomocą kwestionariusza HAQ-DI oraz wskaźnik aktywności choroby wg DAS 28. Nie rozpatrywano liczby tkliwych stawów, liczby obrzękniętych stawów, ogólnej oceny stanu zdrowia dokonanej przez pacjenta ani zmian radiologicznych, gdyż po pierwsze są one w większości składowymi odpowiedziami na leczenie wg ACR (z wyjątkiem zmian radiologicznych), a po drugie istnieją duże różnice między badaniami w sposobie ich pomiaru, co przy porównaniach pośrednich niosłoby ze sobą dodatkowe ryzyko uzyskania niewiarygodnych i trudnych do interpretacji wyników. W analizie bezpieczeństwa wzięto pod uwagę: wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych, działania niepożądanej ogółem, ciężkie działania niepożądane, infekcje oraz ciężkie infekcje. W porównaniu pośrednim nie

analizowano natomiast zgonów ani nowotworów z uwagi na niską częstość występowania zdarzeń w badaniach włączonych do analizy. Z uwagi na różnice w definicji punktu końcowego pomiędzy badaniami dla certolizumabu a badaniami dla pozostałych leków nie przeprowadzono porównania pośredniego dla wycofania z badania z powodu braku skuteczności oraz wycofania z badania ogółem.

Na podstawie porównania bezpośredniego wykazano, że zarówno certolizumab pegol, jak również wszystkie oceniane leki biologiczne stosowane w aktywnej postaci RZS, są interwencjami o udowodnionej skuteczności klinicznej w odniesieniu do uzyskiwania odpowiedzi na leczenie, zmniejszenia stopnia niepełnosprawności oraz spowalniania zmian stawowych. Zaobserwowane różnice pomiędzy antagonistami TNF a placebo należy uznać za istotne klinicznie (niskie wartości NNT). Profil bezpieczeństwa certolizumabu pegol był gorszy niż placebo, co manifestowało się wzrostem ryzyka działań niepożądanych ogółem oraz wzrostem ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. W trakcie terapii certolizumabem pegol obserwowano również znamienne statystycznie wzrost częstości raportowania ciężkich działań niepożądanych oraz infekcji, w tym także o ciężkim przebiegu. Zgodnie z definicją za ciężkie uznawane są m. in. te zdarzenia, które doprowadziły do hospitalizacji lub konieczności jej przedłużenia. Z tego względu ciężkie infekcje mogły stanowić główną przyczynę zaobserwowanego w grupie certolizumabu pegol wzrostu ryzyka ciężkich działań niepożądanych. Zgony, które również klasyfikowane są jako ciężkie działania niepożądane, zareportowane zostały w grupie certolizumabu pegol wyłącznie w 3 przypadkach, w żadnym badacze nie uznali ich za definitywnie związane z otrzymywaną terapią. Jednocześnie analiza przeprowadzona w przeglądzie systematycznym opracowanym przez Cochrane Collaboration w 2011 r. [101], wykazała że terapii certolizumabem pegol nie towarzyszy wzrost ryzyka działań niepożądanych, które klasyfikowane są jako poważne. Oznacza to, że większość zdarzeń, które raportowano w trakcie terapii certolizumabu pod względem nasilenia miała charakter łagodny lub umiarkowany.

W przypadku pozostałych leków biologicznych wykazano, że adalimumab i infliksimab zwiększały ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych, ale nie wpływały na ryzyko działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych. Profil bezpieczeństwa etanerceptu był podobny do placebo, dodatkowo lek zmniejszał ryzyko wycofania z badania bez względu na przyczynę.

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych są zgodne z wynikami niniejszej analizy i potwierdzają skuteczność terapii antagonistami TNF u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa. Z kolei opublikowane w ostatnich latach przeglądy systematyczne z porównaniem pośrednim, potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszej analizie, że certolizumab pegol jest skuteczniejszy od pozostałych inhibitorów TNF α . [102–104]

Z porównania pośredniego metodą Bù chera wynika, że skuteczność certolizumabu pegol mierzona odsetkiem pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie jest wyższa niż pozostałych antagonistów TNF, jednak prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w grupach referencyjnych (placebo) w pracach dotyczących certolizumabu pegol było niższe niż w grupach dla innych antagonistów TNF, co potencjalnie może prowadzić do przeszacowania wyników na korzyść certolizumabu pegol.

Jednocześnie zaobserwowano, że w porównaniu z etanerceptem i infliksimabem certolizumab zwiększał ryzyko ciężkich działań niepożądanych. Brak badań z porównaniem bezpośrednim, ograniczenia metody porównania pośredniego oraz różnice w ryzyku wyjściowym (w grupach referencyjnych) pomiędzy badaniami sprawiają, że uzyskane wyniki nie przesądzają jednoznacznie o istnieniu statystycznie, a co ważniejsze, klinicznie istotnych różnic między lekami. Aczkolwiek porównanie pośrednie wskazuje, że siła działania certolizumabu pegol może być wyższa niż innych antagonistów TNF, przy nieco mniej korzystnym profilu bezpieczeństwa. Z drugiej strony nie można wykluczyć, że jedną z przyczyn zaobserwowanych różnic pomiędzy CZP a pozostałymi interwencjami jest specyficzna konstrukcja badań RAPID 1 i RAPID 2. Protokół tych badań zakładał obligatoryjne wycofanie z badania pacjentów, którzy nie uzyskali ACR20 ani w 12. ani w 14. tygodniu. Analogicznych założeń nie czyniono w protokołach badań dla pozostałych leków. Warto jednak zwrócić uwagę, że obligatoryjna ocena po 12-14 tygodniach oraz zaprzestanie terapii u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie jest zgodna z wytycznymi praktyki klinicznej. [105] W praktyce klinicznej oraz zgodnie z wymogami terapeutycznego programu zdrowotnego decyzja odnośnie kontynuacji lub zaprzestania leczenia inhibitorami TNF α podejmowana jest na podstawie oceny skuteczności stwierdzanej po około 3 miesiącach terapii. [35]

W wyniku przeszukania stron agencji FDA, EMA oraz MHRA zidentyfikowano krótkie raporty oraz alerty dotyczące bezpieczeństwa inhibitorów TNF- α , które wskazują, że terapii tymi lekami mogą towarzyszyć zmiany o podłożu neurologicznym, skazy krwotoczne oraz reakcje w miejscu podania leku. Dostępne dane nie pozwalają na jednoznaczne określenie, czy stosowanie antagonistów TNF zwiększa częstość występowania nowotworów złośliwych. Nie należy stosować antagonistów TNF u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową oraz chorobami demielizacyjnymi, takimi jak stwardnienie rozsiane.

W przypadku certolizumabu pegol nie udało się dotrzeć do innych, niż badania eksperymentalne, źródeł informacji o profilu bezpieczeństwa. Należy to tłumaczyć faktem, że jest to nowy lek, niedawno dopuszczony do obrotu na terenie USA (22 kwietnia 2008 r.) oraz Unii Europejskiej (1 października 2009 r.), stąd dotychczas certolizumab pegol stosowany był jedynie w ramach badań eksperymentalnych (przedrejestracyjnych). Na podstawie wyników 4 badań RCT można wnioskować, iż certolizumab pegol jest lekiem stosunkowo bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Większość działań niepożądanych, które odnotowano to przypadki łagodne lub umiarkowane, jednak nie odnaleziono badań oceniających długookresowy profil bezpieczeństwa leku, a dostępne prace oceniają skuteczność i bezpieczeństwo leku tylko w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Program Lekowy: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym certolizumabem pegol. Materiały otrzymane od Zamawiającego.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13> (3.12.2011).
3. Kulczycka L, Sysa-Jedrzejowska A, Robak E. [Quality of life in systemic lupus erythematosus patients, with a particular description of methodology]. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Online)*. 2007; 61:472–477.
4. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2006; 36(3):182–188.
5. Alamanos, Voulgari, Drosos. Rheumatoid Arthritis in Southern Europe: Epidemiological, Clinical, Radiological and Genetic Considerations. *Current Rheumatology Reviews*. 2005; (1):33–36.
6. Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation --- United States, 2007–2009. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010; 59(39):1261–1265.
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała nr 52/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych w terapeutycznym programie zdrowotnym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów” etanerceptu (Enbrel) adalimumabu (Humira), infliksimabu (Remicade) oraz wyłonienia „terapii inicjującej”.
8. Ewidencja pacjentów w terapii biologicznej RZS. Dane na dzień 25.11.2011. <http://trainingrzs.dev.activeweb.pl/>.
9. Filipowicz-Sosnowska, Zimmermann-Gorska, Musiał. Choroby układowe tkanki łącznej *Choroby wewnętrzne pod redakcją A. Szczeklika*. Kraków 2005.
10. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, 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. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2006; 10(42):iii–iv, xi–xiii, 1–229.
11. U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health. Rheumatoid Arthritis. http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Rheumatic_Disease/rheumatoid_arthritis_hoh.pdf.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*. 2010; 62(9):2569–2581.
13. Grodzka D. Reumatoidalne zapalenie stawów. Biuletyn Bydgoskiej Izby Lekarskiej Primum non nocere 5/2005 http://www.bil.org.pl/primum_non_nocere/2005/200505/s11.pdf.
14. American College of Rheumatology 1987. Criteria for the Classification of Acute Arthritis of Rheumatoid Arthritis. <http://www.rheumatology.org/publications/classification/ra/ra.asp>.
15. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Poradnik medyczny*. 2009;
16. Rupiński R, Filipowicz-Sosnowska A. Aktywność choroby a niepełnosprawność u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia*. 2005; 43(3):129–137.
17. Rupiński R, Lewandowski Z, Zielińska A, et al. Wpływ chorób współistniejących na rozwój niepełnosprawności w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia*. 2007; 45(6):338–345.
18. Classification Criteria (1992) Global Functional Status in Rheumatoid Arthritis. http://www.rheumatology.org/publications/classification/ra/1992_criteria_global_functional_status_ra.asp?a=ud=mem.
19. Wisłowska M, Kalińska I, Olczyk-Kwiecień B. Stare i nowe metody oceny aktywności choroby, stopnia uszkodzenia tkanek i utraty funkcji w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Problemy Lekarskie*. 2006; 45(2):52–56.
20. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001; 60(9):817–827.
21. Solymossy C, Dixey J, Utley M, et al. Larsen scoring of digitized X-ray images. *Rheumatology (Oxford, England)*. 1999; 38(11):1127–1129.
22. Smolen J, Landewé RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(6):797–804.

23. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1995; 38(6):727–735.
24. van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Breedveld FC, et al. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2005; 7(5):R949–958.
25. Fautrel B, Pham T, Mouterde G, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*. 2007; 74(6):627–637.
26. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; (46):328–346.
27. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 59(6):762–784.
28. Center for drug evaluation and research. Labeling (Certolizumab pegol). http://www.pdfdownload.org/pdf2html/view_online.php?url=http%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda_docs%2Fnda%2F2008%2F125160s000_Lbl.pdf (2.12.2011).
29. Barnes T, Moots R. Targeting nanomedicines in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on certolizumab pegol. *International Journal of Nanomedicine*. 2007; 2(1):3–7.
30. European Medicines Agency. Charakterystyka produktu leczniczego-Certolizumab pegol (Cimzia). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human_med_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (5.12.2011).
31. European Medicines Agency. Cimzia. Certolizumab pegol. Nr ref. dokumentu.: EMEA/669592/2009 EMEA/H/C/1037.
32. FDA approved drug products (Certolizumab pegol). http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#aphist (2.12.2011).
33. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Adalimumab (Humira). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
34. Research C for DE and. Therapeutic Biologic Applications (BLA) - Adalimumab Product Approval Information - Licensing Action 12/31/02. WebContent, <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080610.htm> (2.12.2011).
35. Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawow (RZS) i mlodzienczego idiopatycznego zapalenia stawow (MIZS) o przebiegu agresywnym Zalacznik nr 16 do Zarzadzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 pazdziernika 2011 roku.
36. European Medicines Agency. Charakterystyka produktu leczniczego-Etanercept (Enbrel).
37. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Infliximab (Remicade). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (3.12.2011).
38. FDA approved drug products (Infliximab). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (3.12.2011).
39. ██████████. Analiza Problemu Decyzyjnego. Zastosowanie certolizumabu pegol w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.
40. Keystone E, Heijde D van der, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 58(11):3319–3329.
41. Raport z badania RAPID-1. UCB Ref No: RXCE07D2324. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_4349_0.pdf (7.12.2011).
42. Strand V, Mease P, Burmester GR, et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Research & Therapy*. 2009; 11(6):R170.
43. Smolen J, Landewé RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(6):797–804.
44. Strand V, Smolen JS, van Vollenhoven RF, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate provides broad relief from the burden of rheumatoid arthritis: analysis of patient-reported outcomes from the RAPID 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70(6):996–1002.

45. Raport z badania RAPID-2. UCB Ref. No: RXCE07D2325. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_4346_0.pdf (7.12.2011).
46. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2003; 48(1):35–45.
47. 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: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 50(5):1400–1411.
48. van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004; 63(5):508–516.
49. Kim HY, Lee SK, 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. *APLAR. Journal of Rheumatology*. 2007; (10):9–16.
50. Miyasaka N. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Modern Rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2008; 18(3):252–262.
51. Chen D-Y, Chou S-J, Hsieh T-Y, 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. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*. 2009; 108(4):310–319.
52. van Vollenhoven RF, Kinnman N, Vincent E, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase II, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2011; 63(7):1782–1792.
53. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *The New England Journal of Medicine*. 1997; 337(3):141–147.
54. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1999; 130(6):478–486.
55. 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. *Clinical Therapeutics*. 2000; 22(1):128–139.
56. 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. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 340(4):253–259.
57. Bankhurst AD. Etanercept and methotrexate combination therapy. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1999; 17(6 Suppl 18):S69–72.
58. 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363(9410):675–681.
59. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(3):328–334.
60. 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: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 54(4):1063–1074.
61. van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(11):1582–1587.
62. 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. *Arthritis and Rheumatism*. 2007; 56(12):3928–3939.
63. Lan J-L, Chou S-J, Chen D-Y, et al. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*. 2004; 103(8):618–623.
64. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(10):1357–1362.
65. Chen HA, Lin KC, Chen CH, et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2006; 65(1):35–39.

66. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999; 354(9194):1932–1939.
67. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 343(22):1594–1602.
68. Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 54(4):1075–1086.
69. Zhang F.-C, Hou Y., Huang F. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A preliminary study from China. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2006; 9(2):127–130.
70. 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. *The Journal of Rheumatology*. 2006; 33(1):37–44.
71. Schiff M, Keiserman M, Codding 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008; 67(8):1096–1103.
72. Wong M, Oakley SP, Young L, et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(8):1277–1284.
73. Aabot Immunology. Important Drug Warning - Humira. <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166914.pdf>.
74. Commissioner O of the. Safety Alerts for Human Medical Products - Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α) Blockers: Label Change - Boxed Warning Updated for Risk of Infection from Legionella and Listeria. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm270977.htm> (25.11.2011).
75. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Drug labels for the Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α) blockers now include warnings about infection with Legionella and Listeria bacteria. WebContent, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm#sa> (25.11.2011).
76. EMA. EMEA PUBLIC STATEMENT Increased risk of serious infection and neutropenia in patients treated concurrently with Kineret (anakinra) and Enbrel (etanercept). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018427.pdf.
77. Amgen Inc., Wyeth. IMPORTANT DRUG WARNING SUBJECT: Tuberculosis and Infections with Enbrel® (etanercept). <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm126563.pdf>.
78. EMA. EMEA PUBLIC STATEMENT ON INFLIXIMAB (REMICADE) - reports of tuberculosis infections. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/08/WC500095685.pdf.
79. EMA. EMEA PUBLIC STATEMENT ON INFLIXIMAB (REMICADE) Update on safety concerns. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/08/WC500095471.pdf.
80. Centocor Inc. IMPORTANT DRUG WARNING - Remicade (TB and Infections). <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM174242.pdf>.
81. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Infliximab (Remicade) - urgent safety restriction. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON019550> (25.11.2011).
82. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Safety Review update on reports of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine. WebContent, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm> (25.11.2011).
83. Commissioner O of the. Safety Alerts for Human Medical Products - Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, and Cimzia). WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm105999.htm> (25.11.2011).
84. Commissioner O of the. Safety Alerts for Human Medical Products - Tumor Necrosis Factor (TNF) blockers, Azathioprine and/or Mercaptopurine: Update on Reports of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in Adolescents and Young Adults. WebContent,

- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm251443.htm> (25.11.2011).
85. Aabot Immunology. Direct Healthcare Professional Communication on reports of hepatosplenic T-cell lymphoma in patients treated with HUMIRA® (adalimumab). <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con023071.pdf>.
 86. Centocor Inc. IMPORTANT DRUG WARNING- Remicade (malignancies). <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166515.pdf>.
 87. Research C for DE and. Adverse Events Reporting System (AERS) - Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) between January - March 2011. WebContent, <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm258366.htm> (25.11.2011).
 88. Centocor Inc. IMPORTANT DRUG WARNING - Remicade (hepatotoxicity). <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166923.pdf>.
 89. TGA. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol 28, No 3. <http://www.tga.gov.au/hp/aadrb-0906.htm> (29.11.2011).
 90. EMA. REVISED EMEA PUBLIC STATEMENT ON ETANERCEPT (ENBREL) – SERIOUS HEMATOLOGICAL REACTIONS AND DEMYELINATION DISORDERS. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/08/WC500095440.pdf.
 91. Immunex, Wyeth-Ayerst Laboratories. Safety Alerts for Human Medical Products - Enbrel (etanercept) Dear Healthcare Professional Letter Oct 2000. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm176071.htm> (25.11.2011).
 92. EMA. EMEA PUBLIC STATEMENT ON INFLIXIMAB (REMICADE) Increased incidence of mortality and hospitalisation for worsening Congestive Heart Failure. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018442.pdf.
 93. Centocor Inc. IMPORTANT DRUG WARNING - Remicade (CHF). <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM174245.pdf>.
 94. CDP870-014.pdf.
 95. Choy EHS, Hazleman B, Smith M, et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2002; 41(10):1133–1137.
 96. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(6):805–811.
 97. Weinblatt M. Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in a Broad Population of Patients with Active Rheumatoid Arthritis: week 28 results from a phase IIIb randomized controlled study.
 98. Pope J, Fleischmann R, Dougados M. Rapid reductions in fatigue and sleep problems and correlation with improvements in patient-reported outcomes in patients with active RA treated with certolizumab pegol in the realistic 12-week phase IIIB randomised controlled study. *Value Health*. 2011; 14(7):A313.
 99. Weinblatt M M, Fleischmann R, Vollenhoven R. Certolizumab pegol as monotherapy or with concomitant DMARDs in patients with active rheumatoid arthritis (RA) with or without prior TNF inhibitor use: analyses of the REALISTIC 12-week Phase IIIb randomised controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:414.
 100. Weinblatt M. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a clinically representative population of patients with active rheumatoid arthritis (RA): results of the REALISTIC Phase IIIb randomized controlled study. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(Suppl. 10):752–753.
 101. Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2011; (2):CD007649.
 102. Turkstra E, Ng S-K, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Current Medical Research and Opinion*. 2011; 27(10):1885–1897.
 103. 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. *The Journal of Rheumatology*. 2011; 38(5):835–845.
 104. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, et al. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;

105. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69(4):631–637.
106. Blumenauer B, Judd M, Wells G, et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2002; (3):CD003785.
107. Infliximab and Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Economic Evaluation. Coyle 2006 r. http://cadth.ca/media/pdf/123_infliximab_tr_e_no-appendices.pdf (8.12.2011).
108. Lee YH, Woo JH, Rho YH, et al. 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. *Rheumatology International*. 2008; 28(6):553–559.
109. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. 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. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006; 295(19):2275–2285.
110. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, et al. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2006; 33(6):1075–1081.
111. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of Rheumatology*. 2006; 33(12):2398–2408.
112. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, et al. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003; 62 Suppl 2:ii13–16.
113. Wiens A, Correr CJ, Venson R, et al. A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2009; 28(12):1365–1373.
114. Wiens A, Correr CJ, Venson R, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2010; 30(8):1063–1070.
115. Wiens A, Correr CJ, Pontarolo R, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of etanercept for treating rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2009; 70(4):337–344.
116. Wiens A, Venson R, Correr CJ, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(4):339–353.
117. 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. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2011; 40(1):1–7.
118. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, et al. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;
119. 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. *The Journal of Rheumatology*. 2011; 38(5):835–845.
120. Turkstra E, Ng S-K, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Current Medical Research and Opinion*. 2011; 27(10):1885–1897.
121. Graudal N, Jürgens 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. *Arthritis and Rheumatism*. 2010; 62(10):2852–2863.
122. Singh J, Christensen R, Wells G. Biologics for rheumatoid arthritis: An overview of cochrane reviews. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:1022.
123. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69(6):976–986.
124. Aaltonen K, Virkki L, Malmivaara A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of tnf-blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2011; 40(3):245.
125. Kume K, Amano K, Yamada S, et al. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *The Journal of Rheumatology*. 2011; 38(10):2169–2171.
126. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis and Rheumatism*. 2002; 46(2):328–346.

127. Kuriya B, Arkema E, Bykerk V. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biologic agent in early rheumatoid arthritis: A meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:2010.
128. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, et al. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis and Rheumatism*. 2007; 56(10):3226–3235.
129. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, et al. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69(7):1298–1304.
130. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, et al. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis and Rheumatism*. 2009; 60(5):1242–1249.
131. Landewé R, van der Heijde D, Klareskog L, et al. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 54(10):3119–3125.
132. Alfonso R, Devine B, Sullivan S. Indirect treatment comparisons of biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Value Health*. 2010; 13(3):A136.
133. Landewe R, Keystone E, Smolen J. Disconnect between disease activity and joint space narrowing for patients with early ra treated with adalimumab plus methotrexate but not methotrexate alone: Case for anti-TNF cartilage protection. *Rheumatology*. 2011; 50:iii113.
134. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008; 9:52.
135. Le Loët X, Berthelot JM, Cantagrel A, et al. Clinical practice decision tree for the choice of the first disease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis: a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(1):45–50.
136. 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. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009; 48(10):1283–1289.
137. Lebmeier M, Pericleous L, Guyot P. Indirect treatment comparison to compare efficacy in health assessment questionnaire (HAQ) score for biologic agents with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and active disease despite methotrexate therapy. *Value Health*. 2010; 13(7):A316.
138. Antoni C, Kalden JR. Combination therapy of the chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1999; 17(6 Suppl 18):S73–77.
139. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford, England)*. 2005; 44(2):157–163.
140. 5. Australian Rheumatology Association. Recommendations for the use of biological agents for the treatment of rheumatic diseases. <http://www.rheumatology.org.au/downloads/FINAL-BiologicalRecommendations060111.pdf>.
141. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(7):1136–1145.
142. 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. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007; 46(3):529–532.
143. Lisbona MP, Maymo J, Perich J, et al. Etanercept reduces synovitis as measured by magnetic resonance imaging in patients with active rheumatoid arthritis after only 6 weeks. *The Journal of Rheumatology*. 2008; 35(3):394–397.
144. Audrey P, Nahema I, Thomas B. Clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequate responders to methotrexate: A metanalysis. *Arthritis and rheumatism*. 2010; 62:2267.
145. Lukas C, Landewé R, Fatenejad S, et al. Subtle changes in individual joints result in both positive and negative change scores in a patient: results from a clinical trial in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(11):1691–1695.
146. Autio RA, Karppinen J, Niinimäki J, et al. The effect of infliximab, a monoclonal antibody against TNF-alpha, on disc herniation resorption: a randomized controlled study. *Spine*. 2006; 31(23):2641–2645.
147. Luong BT, Chong BS, Lowder DM. Treatment options for rheumatoid arthritis: celecoxib, leflunomide, etanercept, and infliximab. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2000; 34(6):743–760.
148. Bang LM, Keating GM. Adalimumab: a review of its use in rheumatoid arthritis. *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy*. 2004; 18(2):121–139.

149. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009; 48(4):436–439.
150. Barnes T, Moots R. Targeting nanomedicines in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on certolizumab pegol. *International Journal of Nanomedicine*. 2007; 2(1):3–7.
151. Lutt JR, Deodhar A. Rheumatoid arthritis: strategies in the management of patients showing an inadequate response to TNFalpha antagonists. *Drugs*. 2008; 68(5):591–606.
152. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 343(22):1586–1593.
153. Ma M, Cope A, Scott D. Safety of combination therapies in early rheumatoid arthritis: a systematic comparison between antirheumatic drugs and TNF inhibitors with methotrexate. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2010; 5:547–554.
154. Bathon JM, Genovese MC. The Early Rheumatoid Arthritis (ERA) trial comparing the efficacy and safety of etanercept and methotrexate. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2003; 21(5 Suppl 31):S195–197.
155. Ma MHY, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010; 49(1):91–98.
156. 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. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 59(10):1467–1474.
157. 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. *Arthritis and Rheumatism*. 1998; 41(9):1552–1563.
158. Bejarano V, Conaghan PG, Quinn MA, et al. Benefits 8 years after a remission induction regime with an infliximab and methotrexate combination in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010; 49(10):1971–1974.
159. 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. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 50(4):1051–1065.
160. Benedict A, Vanness D, Roy S, et al. Comparative effectiveness of biologic therapies for treating rheumatoid arthritis (RA) in patients who failed an anti tumor necrosis factor agent: A meta-regression analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2010; 62:2266.
161. 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. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2011; 15(14):1–278.
162. Bennett 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. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2005; 44(8):1026–1031.
163. Marcora SM, Chester KR, Mittal G, et al. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 84(6):1463–1472.
164. 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. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2010; 39(6):425–441.
165. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *The Journal of Rheumatology*. 2011; 38(7):1273–1281.
166. Bertele V, Assisi A, Di Muzio V, et al. New antirheumatic drugs: any real added value? A critical overview of regulatory criteria for their marketing approval. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; 63(9):879–889.
167. Mok C. Consensus Statements on the Indications and Monitoring of Anti-tumor Necrosis Factor (TNF) Therapy for Rheumatic Disease in Hong Kong. *Hong Kong Bulletin on Rheumatic Diseases*. 2005; 5(1):
168. Berthelot J-M, Varin S, Cormier G, et al. 25 mg etanercept once weekly in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*. 2007; 74(2):144–147.
169. Moreland LW, Bucy RP, Weinblatt ME, et al. Immune function in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*. 2002; 103(1):13–21.
170. Blumenauer B, Judd M, Cranney A, et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2003; (4):CD004525.
171. Morris S, Antohe J, Sartorius J. Tumor necrosis factor-inhibitor use does not affect lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2010; 62:345.

172. Bojke C, Cifaldi M, Ray S, et al. Impact of maintaining physical function on employment status over time. *Arthritis and rheumatism*. 2009; (60):68.
173. Nahar IK, Shojania K, Marra CA, et al. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2003; 37(9):1256–1265.
174. Bojke C, Cifaldi M, Ray S, et al. Maintenance of physical function improves employment status over time for patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010; 49:i72–i73.
175. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, et al. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2005; (3):CD005113.
176. Bongartz T, Warren FC, Mines D, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(7):1177–1183.
177. Ortega NF. Pain treatment in rheumatoid arthritis and evidence-based medicine. 2006; 13(8):561–566.
178. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004; 63(2):149–155.
179. NICE. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13108/50413/50413.pdf>.
180. Breedveld FC, Han C, Bala M, et al. Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(1):52–55.
181. NICE. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. NICE technology appraisal guidance. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA126guidance.pdf>.
182. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 54(1):26–37.
183. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: the management of rheumatoid arthritis in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14310>.
184. Brezinschek H-P, Hofstaetter T, Leeb BF, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Current Opinion in Rheumatology*. 2008; 20(3):295–299.
185. NICE. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. NICE technology appraisal guidance. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA141guidance.pdf>.
186. Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, et al. Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept. *Arthritis and Rheumatism*. 2007; 57(3):448–453.
187. NICE. Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12808/47544/47544.pdf>.
188. Callegari PE, Schaible TF, Boscia JA. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006; 296(18):2202; author reply 2203–2204.
189. Nishio S, Yamamoto T, Kaneko K, et al. Pharmacokinetic study and Fcγ receptor gene analysis in two patients with rheumatoid arthritis controlled by low-dose infliximab. *Modern Rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2009; 19(3):329–333.
190. Carmona L, Ortiz A, Abad MA. How good is to switch between biologics? A systematic review of the literature. *Acta Reumatológica Portuguesa*. 2007; 32(2):113–128.
191. 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. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007; 46(7):1140–1147.
192. Castelo-Soccio L, Van Voorhees AS. Long-term efficacy of biologics in dermatology. *Dermatologic Therapy*. 2009; 22(1):22–33.
193. Nurmohamed MT, Dijkmans BAC. Efficacy, tolerability and cost effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2005; 65(5):661–694.
194. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, 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. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2006; 10(42):iii–iv, xi–xiii, 1–229.
195. Okada SK, Siegel JN. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006; 296(18):2201–2202; author reply 2203–2204.

196. Choy EHS, Hazleman B, Smith M, et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2002; 41(10):1133–1137.
197. Pangan A, Breedveld F, Kavanaugh A. Adalimumab and methotrexate combination therapy in patients with early RA sustains clinical remission and response through 5 years of adalimumab treatment. *Rheumatology*. 2009; 48:i19.
198. Cifaldi M, van Vollenhoven R, Ray S. In patients with early rheumatoid arthritis adalimumab plus MTX combination therapy decreases resource use. *Rheumatology*. 2009; 48:i109–i110.
199. Pangan A, van der Heijde D. Two years of adalimumab and methotrexate combination therapy associated with greater inhibition of radiographic progression after 5 years in patients with early RA. *Rheumatology*. 2009; 48:i84–i85.
200. Cividino A, Fleischmann R, Keystone E. Patients with rheumatoid arthritis achieve a rapid response when treated with certolizumab pegol irrespective of background treatment. *Journal of Rheumatology*. 2009; 36(11):2568.
201. Pavelka K, Jarosová K, Suchý D, et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(8):1285–1289.
202. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007; 66(1):34–45.
203. Pedersen S, Hetland M, Ostergaard M, et al. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Ugeskr.Laeg*. 2006; 168(35):2899–2902.
204. Combe B, Schwartzman S, Massarotti E. Incremental benefit of open-label certolizumab pegol MTX in rheumatoid arthritis (RA) patients following double-blind placebo MTX treatment out to 2 years. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:1668.
205. Pentek M, Gulacsi L, Ersek K. Comparison of recently registered biological drugs with available therapies in rheumatoid arthritis: Methodological issues to consider for meta-analysis. *Value Health*. 2010; 13(7):A303.
206. Combe B, Schwartzman S, Massarotti E. Incremental benefit of open-label certolizumab pegol + MTX in rheumatoid arthritis (RA) patients following double-blind placebo + MTX treatment out to 2 years. *Rheumatology*. 2010; 49:i96–i97.
207. Perkins DJ, St Clair EW, Misukonis MA, et al. Reduction of NOS2 overexpression in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (cA2). *Arthritis and Rheumatism*. 1998; 41(12):2205–2210.
208. Costenbader KH, Glass R, Cui J, et al. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006; 296(18):2201; author reply 2203–2204.
209. Pichon R, Augustovski F, Alcaraz A, et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Ciudad.de Buenos.Aires: Institute.for.Clinical Effectiveness.and Health Policy.
210. Culy CR, Keating GM. Etanercept: an updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2002; 62(17):2493–2537.
211. Pincus T, Furer V, Keystone E, et al. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) severity categories and response criteria: Similar results to DAS28 (Disease Activity Score) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) in the RAPID 1 (Rheumatoid Arthritis Prevention of Structural Damage) clinical trial of certolizumab pegol. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63(8):1142–1149.
212. Cuomo G, Molinaro G, La Montagna G, et al. [A comparison between the Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Disease Activity Score (DAS28) as measure of response to treatment in patients undergoing different therapeutic regimens]. *Reumatismo*. 2006; 58(1):22–25.
213. Pope J, Thorne C, Haraoui B. Patient satisfaction with current treatments and work limitation prior to study initiation: Baseline characteristics from the optimization of treatment with adalimumab (Humira(registered trademark)) study. *Journal of Rheumatology*. 2009; 36(11):2578–2579.
214. Curtis J, Luijters K. Rapid prediction of low disease activity at 1 year among RA patients treated with certolizumab pegol. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:1672.
215. Pope J, Van Der Heijde D, Weinblatt M. Inhibition of progression of structural damage by week 16 with certolizumab pegol: Results from the RAPID trials. *Journal of Rheumatology*. 2009; 36(11):2603.
216. Curtis JR, Chen L, Luijters K, et al. Dose escalation of certolizumab pegol from 200 mg to 400 mg every other week provides no additional efficacy in rheumatoid arthritis: an analysis of individual patient-level data. *Arthritis and Rheumatism*. 2011; 63(8):2203–2208.
217. Pope J, Van Der Heijde D, Weinblatt M M. Certolizumab pegol inhibits radiographic progression at 16 weeks of treatment. Results from two RCTs (RAPID 1 and 2). *Journal of Rheumatology*. 2009; 36(11):2603–2604.
218. Cvetković RS, Scott LJ. Adalimumab: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy*. 2006; 20(5):293–311.

219. den Broeder A, van de Putte L, Rau R, et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2002; 29(11):2288–2298.
220. Etanercept: new preparation. Useful after methotrexate failure in inflammatory rheumatism. *Prescrire International*. 2003; 12(66):127–132.
221. Dhillon S, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Etanercept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2007; 67(8):1211–1241.
222. Adalimumab: new preparation. Rheumatoid arthritis: no therapeutic advance. *Prescrire International*. 2004; 13(73):171–175.
223. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine*. 2008; 148(2):124–134.
224. Pruhs Z, Harrold L. Real world utilization of nonbiologic and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:1007.
225. 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. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2009; 39(2):123–131.
226. 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: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52(1):27–35.
227. Du Pan SM, Gabay C, Finckh A. A systematic review of infliximab in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007; 3(5):905–911.
228. Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007; 66(9):1233–1238.
229. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004; 63(9):1069–1074.
230. Rahman MU, Buchanan J, Doyle MK, et al. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70(9):1631–1640.
231. Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis and Rheumatism*. 2007; 56(12):3919–3927.
232. Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2011; (10):CD008886.
233. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994; 344(8930):1105–1110.
234. Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002; 61 Suppl 2:ii70–73.
235. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008; 372(9636):375–382.
236. 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. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2004; 33(3):145–153.
237. Emery P, Durez P, Kvien T. Sustainability of clinical remission with etanercept and methotrexate, in combination or as monotherapy, in early active rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:1656.
238. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients]. *Reumatología Clínica*. 2011; 7(5):284–298.
239. Emery P, Genovese MC, van Vollenhoven R, et al. Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2009; 36(7):1429–1441.
240. Reneses S, Pestana L. [Systematic review of clinical trials on the treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor alpha inhibitors]. *Medicina Clínica*. 2001; 116(16):620–628.

241. Emery P, Smolen J, Purcaru O, et al. Certolizumab pegol demonstrates significant improvements in the productivity of patients with active RA, particularly in the home. *Rheumatology*. 2009; 48:i91.
242. Russell A, Smolen J, Emery P. Certolizumab pegol with methotrexate improves performance at work in patients with active rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2009; 36(11):2580.
243. 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: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis and Rheumatism*. 2010; 62(3):674–682.
244. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 59(6):762–784.
245. Engvall I, Tengstrand B, Brismar K. 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. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(5):R197.
246. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70(2):266–271.
247. Fan PT, Leong KH. The use of biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2007; 36(2):128–134.
248. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Shoenfeld Y, et al. TNF-alpha, rheumatoid arthritis, and heart failure: a rheumatological dilemma. *Autoimmunity Reviews*. 2005; 4(3):153–161.
249. Farahani P, Levine M, Gaebel K, et al. Clinical data gap between phase III clinical trials (pre-marketing) and phase IV (post-marketing) studies: evaluation of etanercept in rheumatoid arthritis. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology = Journal Canadien De Pharmacologie Clinique*. 2005; 12(3):e254–263.
250. Schlesselman L. Certolizumab pegol. *Formulary*. 2008; 43(1):22–28.
251. Fautrel B, Pham T, Mouterde G, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*. 2007; 74(6):627–637.
252. SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Management of early rheumatoid arthritis, a national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>.
253. Ferraccioli GF, Assaloni R, Di Poi E, et al. Rescue of combination therapy failures using infliximab, while maintaining the combination or monotherapy with methotrexate: results of an open trial. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2002; 41(10):1109–1112.
254. Filipowicz-Sosnowska A, Kwiatkowska B. [Efficacy and safety of TNF inhibitors--results of randomized, controlled clinical trials vs long term observational studies]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2006; 116(4):980–987.
255. Singh J, Christensen R, Wells G. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: A cochrane overview. *Internal Medicine Journal*. 2010; 40:7.
256. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *São Paulo Medical Journal = Revista Paulista De Medicina*. 2010; 128(5):309–310.
257. Fleischmann R, Genovese M, Gruben D. Safety and efficacy after 24 week (Wk) dosing of the oral JAK Inhibitor CP-690,550 (CP) as monotherapy in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:1924.
258. Singh J, Wells G, Christensen R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane*. 2011;
259. Fleischmann R. The clinical efficacy and safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2010; 10(5):773–786.
260. Smeets TJM, Kraan MC, van Loon ME, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade reduces the synovial cell infiltrate early after initiation of treatment, but apparently not by induction of apoptosis in synovial tissue. *Arthritis and Rheumatism*. 2003; 48(8):2155–2162.
261. Fleischmann R, Choy E, Van Vollenhoven R, et al. Safety, efficacy, and sustained improvements in household productivity and daily activities with certolizumab pegol (CZP) monotherapy over 2 years in patients with active rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis and rheumatism*. 2010; 62:1832.
262. 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: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52(4):1020–1030.
263. 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. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;

264. Smolen JS, Van Der Heijde DMFM, 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: results from the ASPIRE trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 54(3):702–710.
265. Fleischmann R, Goldman J, Leirisalo-Repo M. Treatment with infliximab improves clinical response and physical function in patients with moderate or severe rheumatoid arthritis actively switched from etanercept or adalimumab therapy. *Rheumatology*. 2011; 50:iii114–iii115.
266. Smolen JS, Han C, van der Heijde D, et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 54(3):716–722.
267. Flendrie M, Creemers MCW, van Riel PLCM. Titration of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients based on response patterns. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007; 46(1):146–149.
268. Smolen JS, van der Heijde DM, Aletaha D, et al. Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: independence of erosions and joint space narrowing. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(10):1535–1540.
269. 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). *The Journal of Rheumatology*. 2003; 30(12):2563–2571.
270. Smolen JS, Han C, van der Heijde DMFM, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(6):823–827.
271. Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-Del Rey E, et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2011;
272. Smolen J, Keystone E, Schiff M, et al. Sustained long-term efficacy of certolizumab pegol plus methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A 2-year analysis of the rapid 1 study. *Rheumatology*. 2009; 48:i85–i86.
273. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis and Rheumatism*. 2002; 46(6):1443–1450.
274. Smolen J, Purcaru O, Emery P. Certolizumab pegol demonstrates significant improvements in the productivity of patients with active rheumatoid arthritis, particularly in the household. *Value Health*. 2009; 12(7):A449.
275. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2005; 32(7):1232–1242.
276. Smolen J, Van Vollenhoven R, Kavanaugh A. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: 3-Year data from the RAPID 2 study. *Arthritis and rheumatism*. 2010; 62:1806.
277. Genta MS, Kardes H, Gabay C. Clinical evaluation of a cohort of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha in the community. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*. 2006; 73(1):51–56.
278. Smolen J, Van Vollenhoven R, Kavanaugh A. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: 3-Year data from the RAPID 2 study. *Journal of Rheumatology*. 2011; 38(6):1152.
279. Gibofsky A, Palmer WR, Keystone EC, et al. Rheumatoid arthritis disease-modifying antirheumatic drug intervention and utilization study: safety and etanercept utilization analyses from the RADIUS 1 and RADIUS 2 registries. *The Journal of Rheumatology*. 2011; 38(1):21–28.
280. Smolen J, Van Vollenhoven R, Kavanaugh A. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: 3-Year data from the RAPID 2 study. *Rheumatology*. 2011; 50:iii123.
281. Goldman JA, Xia HA, White B, et al. Evaluation of a modified ACR20 scoring system in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with etanercept. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(12):1649–1652.
282. Soubrier M, Puéchal X, Sibilia J, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009; 48(11):1429–1434.
283. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloo JA, et al. Response to «Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomized study over 21 months». *Arthritis Research & Therapy*. 2011; 13(2):404.
284. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2002; 46(6):1451–1459.

285. Güler-Yüksel M, Allaart CF, Watt I, et al. Treatment with TNF- α inhibitor infliximab might reduce hand osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis and Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2010; 18(10):1256–1262.
286. St Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 50(11):3432–3443.
287. Hammond G, Yarlus A, Kosinski M. Combining the SF-36 physical function scale and the health assessment questionnaire to improve measurement of physical function rheumatoid arthritis (RA): Results: From the premier study. *Value Health*. 2009; 12(3):A16.
288. Statkute L, Ruderman EM. Novel TNF antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2010; 19(1):105–115.
289. Haraoui B, Keystone EC, Thorne JC, et al. Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. *The Journal of Rheumatology*. 2004; 31(12):2356–2359.
290. Strand V, Coteur G, Ionescu L. Certolizumab pegol demonstrates response as early as week 1 in moderate-severe RA patients. *Rheumatology*. 2009; 48:i89.
291. Haraoui B, Emery P, Mozaffarian N, et al. Change in CRP at 12 weeks predicts the risk of rapid radiographic progression at 2 years in methotrexate-treated patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2010; 62:1101.
292. Strand V, Purcaru O, Van Vollenhoven R. Certolizumab pegol monotherapy provides sustained improvements in household productivity and daily activities in patients with active rheumatoid arthritis over 2 years. *Value Health*. 2010; 13(7):A314.
293. Haraoui B, Emery P, Mozaffarian N. Change in CRP at 12 weeks predicts the risk of rapid radiographic progression at two years in methotrexate-treated patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011; 50:iii125–iii126.
294. Strand V, Rentz AM, Cifaldi MA, et al. Health-related Quality of Life Outcomes of Adalimumab for Patients with Early Rheumatoid Arthritis: Results from a Randomized Multicenter Study. *The Journal of Rheumatology*. 2011;
295. Haraoui B, Pope J. Treatment of early rheumatoid arthritis: concepts in management. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011; 40(5):371–388.
296. Strand V, Van Vollenhoven R, Kvien T. Number needed to treat to achieve broad relief from the burden of rheumatoid arthritis (RA) in patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate. *Journal of Rheumatology*. 2011; 38(6):1153.
297. Haraoui B, Van Der Heijde D, Schiff M. Time to and level of initial DAS28 change with certolizumab pegol predicts the likelihood of having low disease activity at years 1 and 2 in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2011; 38(6):1152.
298. Suarez-Almazor M, Ortiz Z, Lopez-Olivo M, et al. Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: systematic review of long-term clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
299. 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, placebo-controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(12):1898–1901.
300. 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. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 50(4):1107–1116.
301. Hazes JM, Taylor P, Strand V, et al. Physical function improvements and relief from fatigue and pain are associated with increased productivity at work and at home in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010; 49(10):1900–1910.
302. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 54(1):47–53.
303. Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, et al. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2005; 34(6):819–836.
304. Taylor P, Strand V, Coteur G. Certolizumab pegol demonstrates significant improvements in pain and quality of life in patients with active RA despite methotrexate treatment. *Rheumatology*. 2009; 48:i85.
305. Hochman D, Wolff B. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006; 296(18):2203; author reply 2203–2204.
306. Tlustowicz W, Brzoskow M, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia*. 2008; 46(3):111–114.

307. Hoff M, Kvien TK, Kälvesten J, et al. Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: explorative analyses from the PREMIER study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(7):1171–1176.
308. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics*. 2008; 117(2):244–279.
309. Hoff M, Kvien T, Kalvesten J. Adalimumab reduces hand bone loss in rheumatoid arthritis independent of clinical response: subanalysis of the PREMIER study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12:54.
310. Hu D, Bao C, Chen S, et al. A comparison study of a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein (rhTNFR:Fc) and methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis in China. *Rheumatology International*. 2009; 29(3):297–303.
311. van de Putte LBA, Rau R, Breedveld FC, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003; 62(12):1168–1177.
312. Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clinical Rheumatology*. 2009; 28(4):413–419.
313. van der Heijde D, Landewé R, Klareskog L, et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study. *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52(1):49–60.
314. Jarvis B, Faulds D. Etanercept: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 1999; 57(6):945–966.
315. van der Heijde D, Landewé R, van Vollenhoven R, et al. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008; 67(9):1267–1270.
316. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, et al. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2002; 6(21):1–110.
317. van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, et al. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008; 67(2):182–188.
318. Kaplan RM, Groessl EJ, Sengupta N, et al. Comparison of measured utility scores and imputed scores from the SF-36 in patients with rheumatoid arthritis. *Medical Care*. 2005; 43(1):79–87.
319. van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, et al. Inhibition of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(7):1113–1118.
320. Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, et al. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *The Journal of Rheumatology*. 2000; 27(4):841–850.
321. Van Der Heijde D, Weinblatt M M, Landewe R. Rapid inhibition of progression of structural damage with certolizumab pegol, a novel SC pegylated, FC-free anti-TNF. *Rheumatology*. 2009; 48:i18.
322. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008; 67(10):1444–1447.
323. Van Der Heijde D, Schiff M, Keystone E. Probability to achieve low disease activity at 52 weeks in rheumatoid arthritis (RA) patients treated with certolizumab pegol (CZP) depends on time to and level of initial response. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:992.
324. Kavanaugh A, Fleischmann R, Emery P. Clinical and functional improvements in early RA following treatment with Adalimumab plus methotrexate compared with methotrexate monotherapy: 26-week Results of the optima trial. *Arthritis and rheumatism*. 2010; 62:1791.
325. van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A, et al. Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *The Journal of Rheumatology*. 2010; 37(11):2237–2246.
326. Keating GM, Perry CM. Infliximab: an updated review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy*. 2002; 16(2):111–148.
327. Van Der Heijde D, Landewe R, Guerette B. Joint space narrowing has a stronger impact on physical function than joint erosion: Results from eight year longitudinal analyses. *Arthritis and rheumatism*. 2010; 62:1113.
328. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69(1):222–225.
329. Van Der Heijde D, Landewe R, Guerette B. Joint space narrowing has a stronger impact on physical function than joint erosion: Results from eight year longitudinal analyses. *Rheumatology*. 2011; 50:iii119.

330. Kekow J, Moots R, Khandker R, et al. Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011; 50(2):401–409.
331. Van Der Heijde D, Schiff M, Keystone E. Probability of achieving low disease activity at 52 weeks in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol depends on time to and level of initial response. *Rheumatology*. 2011; 50:iii116–iii117.
332. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 50(2):353–363.
333. van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2009; 61(1):4–12.
334. Keystone E, Breedveld F, Kavanaugh A. Sustained clinical remission and response for early RA patients with adalimumab and methotrexate initial combination therapy: 5-year Results of the PREMIER trial. *Journal of Rheumatology*. 2009; 36(11):2598.
335. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(6):914–921.
336. Keystone E, Kavanaugh A, Van Der Heijde D. Long-Term impact of adalimumab plus methotrexate on radiographic, clinical, and functional progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:1679.
337. van der Kooij SM, le Cessie S, Goekoop-Ruiterman YPM, et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(7):1153–1158.
338. Keystone E, Roy S, Chen N. Better patient-reported physical functioning outcomes in early rheumatoid arthritis treatment with adalimumab plus methotrexate than methotrexate alone. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:1390.
339. van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, et al. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003; 62(12):1195–1198.
340. Keystone E, Van Der Heijde D, Landewe R. Better long-term inhibition of radiographic progression in early RA with adalimumab and methotrexate initial combination therapy: 5-year results of the PREMIER trial. *Journal of Rheumatology*. 2009; 36(11):2573–2574.
341. van Vollenhoven RF, Felson D, Strand V, et al. American College of Rheumatology hybrid analysis of certolizumab pegol plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: data from a 52-week phase III trial. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63(1):128–134.
342. Keystone E, Fleischmann R, Smolen J. The efficacy of certolizumab pegol added to methotrexate is sustained over 2 years in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010; 49:1105.
343. Venkateshan SP, Sidhu S, Malhotra S, et al. Efficacy of biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. a meta-analysis. *Pharmacology*. 2009; 83(1):1–9.
344. Keystone E, Fleischmann R, Smolen J. The efficacy of certolizumab pegol added to methotrexate is sustained over 2 years in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:1666.
345. Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69(7):1333–1337.
346. Keystone E, Weinblatt M M, Haraoui B. Clinical and radiographic implications of time to treatment response in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2010; 62:1102.
347. Visvanathan S, Wagner C, Smolen J, et al. IgG and IgM anticardiolipin antibodies following treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 54(9):2840–2844.
348. Keystone E, Weinblatt M M, Haraoui B. Clinical and radiographic implications of time to treatment response in patients with early rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2011; 38(6):1157–1158.
349. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, et al. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *The Journal of Rheumatology*. 2007; 34(5):952–957.
350. Keystone E, Weinblatt M M, Haraoui B. Clinical and radiographic implications of time to treatment response in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011; 50:iii118.
351. Wallenstein G, Cohen S, Cutolo M. Effects of the oral JAK inhibitor CP-690,550 (CP) On pain, physical functioning (PF), fatigue, and health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:418.

352. Keystone EC, Curtis JR, Fleischmann RM, et al. Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *The Journal of Rheumatology*. 2011; 38(6):990–996.
353. Wei J, Lan J, Chen D, et al. Experience of antitumor necrosis factor-(alpha) therapies in Taiwan. *APLAR J.Rheumatol*. 2006; 9(2):161–164.
354. Keystone EC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, et al. Clinical consequences of delayed addition of adalimumab to methotrexate therapy over 5 years in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2011; 38(5):855–862.
355. Keystone EC, Wang MM, Layton M, et al. Clinical evaluation of the efficacy of the P2X7 purinergic receptor antagonist AZD9056 on the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in patients with active disease despite treatment with methotrexate or sulphasalazine. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;
356. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(6):753–759.
357. Kim H, Mok C, Hsu P. Clinical and health outcomes with etanercept vs. usual dmard therapy in an Asia-Pacific population. *Internal Medicine Journal*. 2010; 40:17.
358. Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, et al. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 58(7):1921–1930.
359. Kim H, Hsu P, Barba M, et al. Randomized comparison of etanercept with usual therapy in an Asian population with active rheumatoid arthritis: The APPEAL trial. *Int J Rheum Dis*. 2011;
360. Weinblatt M M, Bathon J, Kremer J, et al. Efficacy and safety of up to 10 years of etanercept therapy in North American patients with early and long-standing rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(3):AB56.
361. Kimel M, Cifaldi M, Chen N, et al. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *The Journal of Rheumatology*. 2008; 35(2):206–215.
362. Weinblatt M M, Fleischmann R, Emery P. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a clinically representative population of patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA): Results of the REALISTIC Phase IIIb randomized controlled study. *Arthritis and rheumatism*. 2010; 62:1805.
363. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Heijde DMFM, et al. Clinical synovitis in a particular joint is associated with progression of erosions and joint space narrowing in that same joint, but not in patients initially treated with infliximab. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69(12):2107–2113.
364. Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM, et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and long-standing rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2010;
365. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70(6):1039–1046.
366. Weisman 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. *Clinical Therapeutics*. 2003; 25(6):1700–1721.
367. Klareskog L, Gaubitz M, Rodríguez-Valverde V, et al. Assessment of long-term safety and efficacy of etanercept in a 5-year extension study in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011; 29(2):238–247.
368. 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. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007; 46(7):1122–1125.
369. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, et al. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2007; 17(6):451–458.
370. Wijnbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MGW, et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(3):373–376.
371. Kolarz B, Targońska-Stepniak B, Darmochwał-Kolarz D, et al. [Autoimmune aspects of treatment with TNF-alpha inhibitors]. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Online)*. 2007; 61:478–484.
372. Wong M, Oakley SP, Young L, et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(8):1277–1284.
373. Kosinski M, Kujawski SC, Martin R, et al. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. *The American Journal of Managed Care*. 2002; 8(3):231–240.
374. Yang X, Dou C, Wei H. Adalimumab for rheumatoid arthritis failing to respond to disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review. *Chinese Journal of Evidence Based Medicine*. 2011; 11:84–90.

375. Kremer JM, Weinblatt ME, Bankhurst AD, et al. Etanercept added to background methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: continued observations. *Arthritis and Rheumatism*. 2003; 48(6):1493–1499.
376. Zink A, Strangfeld A, Schneider M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 54(11):3399–3407.
377. Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, et al. 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. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2007; 36(6):411–417.
378. Zintzaras E, Dahabreh IJ, Giannouli S, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. *Clinical Therapeutics*. 2008; 30(11):1939–1955.
379. Kucharz E, Ronowska A. Different influence of infliximab and etanercept of serum amyloid a protein in rheumatoid arthritis. *Internal Medicine Journal*. 2010; 40:121.

16. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Występowanie zgonów dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	61
Wykres 2.	Uzyskanie ACR20 dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	62
Wykres 3.	Uzyskanie ACR50 dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	64
Wykres 4.	Uzyskanie ACR70 dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	65
Wykres 5.	Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28 dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	67
Wykres 6.	Klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI dla porównania certolizumabu pegol vs placebo (metaanaliza)	68
Wykres 7.	Względna zmiana HAQ-DI dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	69
Wykres 8.	Bezwzględna zmiana HAQ-DI dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	69
Wykres 9.	Zmiana SF-36 (PCS) dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	71
Wykres 10.	Zmiana SF-36 (MCS) dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	72
Wykres 11.	Bezwzględna zmiana mTSS dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	74
Wykres 12.	Względna zmiana TJC dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	75
Wykres 13.	Względna zmiana SJC dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	76
Wykres 14.	Względna zmiana PGA dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	77
Wykres 15.	Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	79
Wykres 16.	Wycofanie z badania ogółem dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	82
Wykres 17.	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	83
Wykres 18.	Działania niepożądane ogółem dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	84
Wykres 19.	Występowanie ciężkich działań niepożądanych dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	85
Wykres 20.	Występowanie infekcji dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	86
Wykres 21.	Występowanie ciężkich infekcji dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	87
Wykres 22.	Występowanie nowotworów złośliwych dla porównania certolizumab pegol vs placebo (metaanaliza)	88
Wykres 23.	Występowanie zgonów dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	90
Wykres 24.	Uzyskanie ACR20 dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	92
Wykres 25.	Uzyskanie ACR50 dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	94
Wykres 26.	Uzyskanie ACR70 dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	96
Wykres 27.	Bezwzględna zmiana wyniku HAQ-DI dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	99
Wykres 28.	Względna zmiana wyniku HAQ-DI dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	101
Wykres 29.	Bezwzględna zmiana TJC dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	103
Wykres 30.	Względna zmiana TJC dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	104
Wykres 31.	Bezwzględna zmiana SJC dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	106
Wykres 32.	Względna zmiana SJC dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	107
Wykres 33.	Bezwzględna zmiana PGA dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	109
Wykres 34.	Względna zmiana PGA dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	111
Wykres 35.	Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	112
Wykres 36.	Wycofanie z badania ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	115
Wykres 37.	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	117

Wykres 38. Wystąpienie działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	119
Wykres 39. Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	120
Wykres 40. Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza).....	122
Wykres 41. Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza).....	123
Wykres 42. Występowanie zgonów dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)	126
Wykres 43. Uzyskanie ACR20 dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)	128
Wykres 44. Uzyskanie ACR50 dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)	130
Wykres 45. Uzyskanie ACR70 dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)	133
Wykres 46. Względna zmiana HAQ-DI dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza).....	138
Wykres 47. Względna zmiana TJC dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza).....	141
Wykres 48. Względna zmiana SJC dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)	143
Wykres 49. Względna zmiana PGA dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza).....	145
Wykres 50. Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)	147
Wykres 51. Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza).....	150
Wykres 52. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza).....	152
Wykres 53. Wystąpienie działań niepożądanych ogółem dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)	153
Wykres 54. Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)	155
Wykres 55. Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania etanercept vs placebo (metaanaliza)	156
Wykres 56. Zgony raportowane w badaniach dla porównania infliksimab vs placebo.....	160
Wykres 57. Uzyskanie ACR20 dla porównania infliksimab vs placebo	161
Wykres 58. Uzyskanie ACR50 dla porównania infliksimab vs placebo	163
Wykres 59. Uzyskanie ACR70 dla porównania infliksimab vs placebo	165
Wykres 60. Uzyskanie remisji choroby wg DAS28 dla porównania infiksumab vs placebo.....	166
Wykres 61. Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo.....	172
Wykres 62. Wycofanie z badania ogółem dla porównania infliksimab vs placebo	174
Wykres 63. Wycofanie z badania z powodu AEs dla porównania infliksimab vs placebo	175
Wykres 64. Działania niepożądane ogółem dla porównania infliksimab vs placebo	176
Wykres 65. Ciężkie działania niepożądane dla porównania infliksimab vs placebo	177
Wykres 66. Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania infliksimab vs placebo	179
Wykres 67. Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania infliksimab vs placebo	180

17. SPIS TABEL

Tabela 1.	Kryteria klasyfikacji RZS wg ACR ^a [9, 14]	22
Tabela 2.	Nowe kryteria klasyfikacji RZS wg ACR/EULAR z 2010 r. [12]	23
Tabela 3.	Radiologiczne kryteria zmian w stawach wg Steinbrockera [19]	26
Tabela 4.	Skale wykorzystywane w ocenie stanu klinicznego pacjenta z RZS	28
Tabela 5.	Skale oceny wydolności czynnościowej	30
Tabela 6.	Ocena stopnia odpowiedzi na leczenie w oparciu o zmianę wartości DAS28 (EULAR Response Criteria) [19]	31
Tabela 7.	Skale oceny odpowiedzi na leczenie	32
Tabela 8.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania	45
Tabela 9.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania CZP vs PLC ^a	55
Tabela 10.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania ADA vs PLC ^a	56
Tabela 11.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania ETA vs PLC ^a	58
Tabela 12.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania INF vs PLC ^a	60
Tabela 13.	Zgony raportowane w badaniach dla porównania certolizumabu pegol vs placebo	62
Tabela 14.	Odpowiedź ACR20 raportowana w badaniach dla porównania certolizumabu pegol vs placebo	63
Tabela 15.	Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w zależności od długości obserwacji	63
Tabela 16.	Uzyskanie ACR50 dla porównania certolizumab pegol vs placebo	64
Tabela 17.	Uzyskanie ACR50 dla porównania certolizumab pegol vs placebo (analiza w podgrupach)	64
Tabela 18.	Uzyskanie ACR70 dla porównania certolizumab pegol vs placebo	65
Tabela 19.	Uzyskanie ACR70 dla porównania certolizumab pegol vs placebo (analiza w podgrupach)	66
Tabela 20.	Uzyskanie remisji choroby wg DAS28 dla porównania certolizumab pegol vs placebo	66
Tabela 21.	Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28 dla porównania certolizumab pegol vs placebo	67
Tabela 22.	Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy wg HAQ-DI dla porównania certolizumab pegol vs placebo	68
Tabela 23.	Klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI dla porównania certolizumab pegol vs placebo (analiza w podgrupach)	68
Tabela 24.	Zmiana (względna i bezwzględna) HAQ-DI dla porównania certolizumab pegol vs placebo	70
Tabela 25.	Bezwzględna zmiana wg HAQ-DI dla porównania certolizumab pegol vs placebo (analiza w podgrupach)	70
Tabela 26.	Zmiana SF-36 (PCS) dla porównania certolizumab pegol vs placebo	71
Tabela 27.	Zmiana SF-36 (PCS) dla porównania certolizumab pegol vs placebo (analiza w podgrupach)	72
Tabela 28.	Zmiana SF-36 (MCS) dla porównania certolizumab pegol vs placebo	72
Tabela 29.	Zmiana SF-36 (MCS) dla porównania certolizumab pegol vs placebo (analiza w podgrupach)	73
Tabela 30.	Bezwzględna zmiana mTSS dla porównania certolizumab pegol vs placebo	74
Tabela 31.	Zmiana TJC dla porównania certolizumab pegol vs placebo	75
Tabela 32.	Zmiana SJC dla porównania certolizumabu pegol vs placebo	76
Tabela 33.	Klinicznie istotna poprawa wg PGA na skali VAS dla porównania certolizumabu pegol z placebo	77
Tabela 34.	Zmiana PGA dla porównania certolizumab pegol vs placebo	77
Tabela 35.	Względna zmiana PGA dla porównania certolizumab pegol vs placebo (analiza w podgrupach)	78
Tabela 36.	Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania certolizumab pegol vs placebo	79
Tabela 37.	Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności terapii w zależności od długości obserwacji	79
Tabela 38.	Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania certolizumab pegol vs placebo	81

Tabela 39. Wycofanie z badania ogółem dla porównania certolizumab pegol vs placebo	82
Tabela 40. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania certolizumab pegol vs placebo	83
Tabela 41. Działania niepożądane ogółem dla porównania certolizumab pegol vs placebo	84
Tabela 42. Występowanie ciężkich działań niepożądanych dla porównania certolizumab pegol vs placebo	85
Tabela 43. Występowanie infekcji dla porównania certolizumab pegol vs placebo	86
Tabela 44. Występowanie ciężkich infekcji dla porównania certolizumab pegol vs placebo	87
Tabela 45. Występowanie nowotworów złośliwych dla porównania certolizumab pegol vs placebo	88
Tabela 46. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania certolizumab pegol vs placebo	89
Tabela 47. Występowanie zgonów dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	91
Tabela 48. Występowanie zgonów dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)	91
Tabela 49. Uzyskanie ACR20 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	92
Tabela 50. Uzyskanie ACR20 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)	94
Tabela 51. Uzyskanie ACR50 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	95
Tabela 52. Uzyskanie ACR50 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)	96
Tabela 53. Uzyskanie ACR70 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	97
Tabela 54. Uzyskanie ACR70 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)	98
Tabela 55. Zmiana wskaźnika DAS28 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	98
Tabela 56. Bezwzględna zmiana HAQ-DI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	100
Tabela 57. Bezwzględna zmiana wyniku HAQ-DI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)	100
Tabela 58. Względna zmiana wyniku HAQ-DI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	101
Tabela 59. Względna zmiana wyniku HAQ-DI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)	102
Tabela 60. Bezwzględna zmiana mTSS dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	102
Tabela 61. Bezwzględna zmiana TJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	103
Tabela 62. Bezwzględna zmiana TJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)	104
Tabela 63. Względna zmiana TJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	105
Tabela 64. Względna zmiana TJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)	105
Tabela 65. Bezwzględna zmiana SJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	106
Tabela 66. Bezwzględna zmiana SJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)	107
Tabela 67. Względna zmiana SJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	108
Tabela 68. Względna zmiana SJC dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)	108
Tabela 69. Bezwzględna zmiana PGA dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	109
Tabela 70. Bezwzględna zmiana PGA dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)	110
Tabela 71. Względna zmiana PGA dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	111
Tabela 72. Względna zmiana PGA dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)	112
Tabela 73. Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	112
Tabela 74. Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)	113
Tabela 75. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo	114

Tabela 76. Wycofanie z badania ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	115
Tabela 77. Wycofanie z badania ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach).....	116
Tabela 78. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	117
Tabela 79. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)	118
Tabela 80. Wystąpienie działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	119
Tabela 81. Wystąpienie działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach).....	120
Tabela 82. Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa).....	120
Tabela 83. Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach).....	121
Tabela 84. Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	122
Tabela 85. Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach).....	123
Tabela 86. Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	123
Tabela 87. Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach).....	124
Tabela 88. Wystąpienie nowotworów złośliwych dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	125
Tabela 89. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania adalimumab vs placebo	125
Tabela 90. Występowanie zgonów dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	126
Tabela 91. Występowanie zgonów dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)	127
Tabela 92. Uzyskanie ACR20 dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa).....	128
Tabela 93. Uzyskanie ACR20 dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach).....	129
Tabela 94. Uzyskanie ACR50 dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa).....	130
Tabela 95. Uzyskanie ACR50 dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach).....	132
Tabela 96. Uzyskanie ACR70 dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa).....	133
Tabela 97. Uzyskanie ACR70 dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach).....	134
Tabela 98. Uzyskanie remisji choroby wg DAS dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	135
Tabela 99. Uzyskanie remisji choroby wg DAS28 dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	135
Tabela 100. Zmiana wskaźnika DAS dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	136
Tabela 101. Uzyskanie poprawy wg HAQ-DI dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	136
Tabela 102. Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy wg HAQ-DI dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa).....	137
Tabela 103. Bezwzględna zmiana HAQ-DI dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	137
Tabela 104. Względna zmiana HAQ-DI dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	138
Tabela 105. Względna zmiana HAQ-DI dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)	139
Tabela 106. Brak progresji zmian radiologicznych (mTSS ≤ 0) dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa).....	139
Tabela 107. Brak progresji zmian radiologicznych (mTSS $\leq 0,5$) dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa).....	140
Tabela 108. Bezwzględna zmiana TJC dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	140

Tabela 109. Względna zmiana TJC dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	141
Tabela 110. Względna zmiana TJC dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)	142
Tabela 111. Bezwzględna zmiana SJC dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	142
Tabela 112. Względna zmiana SJC dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	143
Tabela 113. Względna zmiana SJC dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)	144
Tabela 114. Bezwzględna zmiana PGA dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	144
Tabela 115. Względna zmiana PGA dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	145
Tabela 116. Względna zmiana PGA dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)	146
Tabela 117. Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa).....	147
Tabela 118. Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach).....	148
Tabela 119. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania etanercept vs placebo	149
Tabela 120. Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	150
Tabela 121. Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach).....	151
Tabela 122. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	152
Tabela 123. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach)	153
Tabela 124. Wystąpienie działań niepożądanych ogółem dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa).....	154
Tabela 125. Wystąpienie działań niepożądanych dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach).....	154
Tabela 126. Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa).....	155
Tabela 127. Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach).....	155
Tabela 128. Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	156
Tabela 129. Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania etanercept vs placebo (analiza w podgrupach).....	157
Tabela 130. Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	157
Tabela 131. Wystąpienie nowotworów złośliwych dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa i jakościowa)	158
Tabela 132. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania etanercept vs placebo	159
Tabela 133. Zgony raportowane w badaniach dla porównania infliksimab vs placebo.....	160
Tabela 134. Uzyskanie ACR20 dla porównania infliksimab vs placebo	162
Tabela 135. Uzyskanie ACR20 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza w podgrupach)	162
Tabela 136. Uzyskanie ACR50 dla porównania infliksimab vs placebo	163
Tabela 137. Uzyskanie ACR50 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza w podgrupach)	164
Tabela 138. Uzyskanie ACR70 dla porównania infliksimab vs placebo	165
Tabela 139. Uzyskanie remisji choroby wg DAS28 dla porównania infliksimab vs placebo.....	166
Tabela 140. Zmiana wskaźnika DAS28 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)	166
Tabela 141. Uzyskanie poprawy wg HAQ-DI dla porównania infliksimab vs placebo	167
Tabela 142. Bezwzględna zmiana HAQ-DI dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)	167
Tabela 143. Względna zmiana HAQ-DI dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)	168
Tabela 144. Zmiana SF-36 (PCS) dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)	168

Tabela 145. Zmiana wyniku SF-36 (MCS) dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)	169
Tabela 146. Zmiana mTSS dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	169
Tabela 147. Względna zmiana TJC dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)	170
Tabela 148. Względna zmiana SJC dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)	170
Tabela 149. Zmiana PGA dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa).....	171
Tabela 150. Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo.....	172
Tabela 151. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo.....	173
Tabela 152. Wycofanie z badania ogółem dla porównania infliksimab vs placebo	174
Tabela 153. Wycofanie z badania z powodu AEs dla porównania infliksimab vs placebo	176
Tabela 154. Działania niepożądane ogółem dla porównania infliksimab vs placebo	177
Tabela 155. Ciężkie działania niepożądane dla porównania infliksimab vs placebo	178
Tabela 156. Ciężkie działania niepożądane dla porównania infliksimab vs placebo (analiza w warstwach).....	178
Tabela 157. Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania infliksimab vs placebo	179
Tabela 158. Wystąpienie infekcji ogółem dla porównania infliksimab vs placebo (analiza w podgrupach).....	180
Tabela 159. Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania infliksimab vs placebo	180
Tabela 160. Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania infliksimab vs placebo (analiza w podgrupach).....	181
Tabela 161. Wystąpienie nowotworów złośliwych dla porównania infliksimab vs placebo	181
Tabela 162. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania infliksimab vs placebo.....	182
Tabela 163. Porównanie pośrednie certolizumab pegol vs adalimumab (analiza skuteczności).....	188
Tabela 164. Porównanie pośrednie certolizumab pegol vs adalimumab (analiza bezpieczeństwa).....	190
Tabela 165. Porównanie pośrednie certolizumab pegol vs etanercept (analiza skuteczności)	196
Tabela 166. Porównanie pośrednie certolizumab pegol vs etanercept (analiza bezpieczeństwa)	199
Tabela 167. Porównanie pośrednie certolizumab pegol vs infliksimab (analiza skuteczności)	205
Tabela 168. Porównanie pośrednie certolizumab pegol vs infliksimab (analiza bezpieczeństwa)	207
Tabela 169. Zestawienie doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania antagonistów TNF- α , raportowanych przez FDA, EMA, MHRA oraz TGA	211
Tabela 170. Działania niepożądane raportowane w badaniach niespełniających kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej	214
Tabela 171. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Pubmed	251
Tabela 172. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE.....	254
Tabela 173. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie The Cochrane Library	256
Tabela 174. Wyniki wyszukiwania pozostałych baz informacji medycznej	257
Tabela 175. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej	260
Tabela 176. Metodyka badań RCT włączonych do analizy klinicznej	269
Tabela 177. Charakterystyka populacji w badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej	274
Tabela 178. Charakterystyka interwencji w badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej	278
Tabela 179. Ocena wiarygodności badań RCT włączonych do analizy klinicznej.....	285
Tabela 180. Wstępne wyniki z badania REALISTIC opracowane na podstawie doniesień konferencyjnych	288
Tabela 181. Przeglądy systematyczne dotyczące antagonistów TNF w terapii RZS.....	290
Tabela 182. Przeglądy Prescrire	299
Tabela 183. Zestawienie badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczyną wykluczenia.....	301
Tabela 184. Wyniki wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov dla certolizumabu pegol	308
Tabela 185. Badania w toku dla zarejestrowanej dawki adalimumabu	312
Tabela 186. Badania w toku dla zarejestrowanej dawki etanerceptu	313
Tabela 187. Badania w toku dla zarejestrowanej dawki infliksimabu	313
Tabela 188. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	315
Tabela 189. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	316

Tabela 190. Formularz ekstrakcji kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach RCT	317
Tabela 191. Formularz ekstrakcji charakterystyki populacji w badaniach RCT	317
Tabela 192. Formularz ekstrakcji charakterystyki interwencji w badaniach RCT.....	317
Tabela 193. Formularz oceny wiarygodności badań RCT	318
Tabela 194. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych	318
Tabela 195. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych	318

18. ANEKS

18.1. Wyniki wyszukiwania baz informacji medycznej

Tabela 171.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Pubmed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
1	"CDP870 "[Substance Name]	158
2	certolizumab	309
3	"CDP 870"	15
4	cimzia	171
5	((#1) OR (#2)) OR (#3) OR (#4)	320
6	"infliximab "[Substance Name]	5317
7	infliximab	6989
8	"MAb cA2"	2
9	remicade	7005
10	((#6) OR (#7)) OR (#8) OR (#9)	7007
11	"TNFR-Fc fusion protein "[Substance Name]	3150
12	etanercept	4248
13	"TNR-001"	2
14	"TNR 001"	2
15	enbrel	3203
16	((#11) OR (#12)) OR (#13) OR (#14) OR (#15)	4265
17	"adalimumab "[Substance Name]	1585
18	adalimumab	2341
19	"D2E7 antibody"	2341
20	humira	2349
21	((#17) OR (#18)) OR (#19) OR (#20)	2349
22	((#5) OR (#10)) OR (#16) OR (#21)	10354
23	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	90972

24	arthritis	213666
25	rheumatoid	106598
26	arthritis AND rheumatoid	100977
27	RA	643777
28	((#23) OR (#26)) OR (#27)	723008
29	#22 AND #28	3787
30	randomly	173361
31	random allocation	73699
32	blind	202763
33	blind*	232005
34	double blind	136430
35	double-blind	136430
36	single blind	33784
37	single-blind	33784
38	placebo	150577
39	RCT	5713
40	controlled trial	497446
41	controlled study	500906
42	randomised controlled trial	388506
43	randomised-controlled-trial	388506
44	randomized controlled trial	388506
45	randomized-controlled-trial	388506
46	randomized	510969
47	randomised	49444
48	random*	736996
49	random	213706
50	experiment* AND (study OR trial)	633204
51	((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (mask* OR blind*))	167636
52	(((((((((((((((((((#30) OR (#31)) OR (#32)) OR (#33)) OR (#34)) OR (#35)) OR (#36)) OR (#37)) OR (#38)) OR (#39)) OR (#40)) OR (#41)) OR (#42)) OR (#43)) OR (#44)) OR (#45)) OR (#46)) OR (#47)) OR (#48)) OR (#49)) OR (#50)) OR (#51)	1579094
53	meta-analysis	51249

54	meta*analysis	51249
55	"meta analysis"	51249
56	meta analysis	51249
57	metaanaly*	1080
58	systematic*review*	32175
59	"review* systematic*"	130880
60	"systematic* review*"	27858
61	systematic overview	5884
62	"systematic literature review"	2093
63	"systematic literature overview"	5
64	systematic* search*	26411
65	"systematic search"	2982
66	"systematic* search*"	2982
67	systematic review	1644962
68	((((((((((((#53) OR (#54)) OR (#55)) OR (#56)) OR (#57)) OR (#58)) OR (#59)) OR (#60)) OR (#61)) OR (#62)) OR (#63)) OR (#64)) OR (#65)) OR (#66)) OR (#67)	1695851
69	cochrane [tiab]	19945
70	embase [tiab]	16815
71	"science citation index" [tiab]	1446
72	((#69) OR (#70)) OR (#71)	26404
73	reference list [tiab]	434
74	bibliograph* [tiab]	17034
75	hand-search*[tiab]	2984
76	relevant journals [tiab]	513
77	manual*search [tiab]	946
78	((((((#73) OR (#74)) OR (#75)) OR (#76)) OR (#77)	20979
79	((((((#52) OR (#68)) OR (#72)) OR (#78)	3158698
80	#29 AND #79	1387
Data wyszukiwania: 15 listopad 2011 r.		

Tabela 172.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
1	certolizumab AND [embase]/lim	1632
2	'cdp 870' AND [embase]/lim	1544
3	'cimzia' AND [embase]/lim	1544
4	#1 OR #2 OR #3	1632
5	'infliximab' AND [embase]/lim	3
6	'mab ca2' AND [embase]/lim	19371
7	'remicade' AND [embase]/lim	19371
8	#5 OR #6 OR #7	19373
9	'etanercept' AND [embase]/lim	13055
10	'tnr-001' AND [embase]/lim	13055
11	'tnr 001' AND [embase]/lim	13055
12	'enbrel' AND [embase]/lim	13055
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	13055
14	'adalimumab' AND [embase]/lim	8466
15	'd2e7 antibody' AND [embase]/lim	0
16	'humira' AND [embase]/lim	8466
17	#14 OR #15 OR #16	8466
18	#4 OR #8 OR #13 OR #17	25820
19	'arthritis' AND [embase]/lim	208888
20	rheumatoid AND [embase]/lim	107595
21	#19 AND #20	95696
22	RA	55922
23	#21 OR #22	125317
24	#18 AND #23	9657
25	randomly AND [embase]/lim	159875
26	random AND allocation AND [embase]/lim	1598
27	'blind' AND [embase]/lim	19264
28	blind* AND [embase]/lim	236393
29	double AND 'blind' AND [embase]/lim	265

30	'double blind' AND [embase]/lim	135972
31	single AND 'blind' AND [embase]/lim	2561
32	'single blind' AND [embase]/lim	15880
33	'placebo' AND [embase]/lim	188966
34	RCT AND [embase]/lim	7904
35	controlled AND trial AND [embase]/lim	460306
36	controlled AND 'study' AND [embase]/lim	233
37	randomised AND controlled AND trial AND [embase]/lim	34934
38	'randomised-controlled-trial' AND [embase]/lim	219133
39	randomized AND controlled AND trial AND [embase]/lim	267851
40	'randomized-controlled-trial' AND [embase]/lim	219133
41	randomized AND [embase]/lim	370109
42	randomised AND [embase]/lim	51414
43	random* AND [embase]/lim	612760
44	random AND [embase]/lim	121166
45	experiment* AND ('study'/exp OR trial) AND [embase]/lim	109637
46	((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (mask* OR blind*)) AND [embase]/lim	176093
47	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	1005945
48	'meta analysis' AND [embase]/lim	47171
49	'metaanalysis' AND [embase]/lim	47171
50	'meta analysis' AND [embase]/lim	47171
51	meta AND 'analysis' AND [embase]/lim	58106
52	metaanaly* AND [embase]/lim	2499
53	systematic*review* AND [embase]/lim	18
54	'review systematic' AND [embase]/lim	45725
55	'systematic review' AND [embase]/lim	45725
56	systematic AND overview AND [embase]/lim	2524
57	'systematic literature review' AND [embase]/lim	2055
58	'systematic literature overview' AND [embase]/lim	7
59	systematic* AND search* AND [embase]/lim	30231

60	'systematic search' AND [embase]/lim	2798
61	'systematic search' AND [embase]/lim	2798
62	systematic AND 'review' AND [embase]/lim	42830
63	#48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62	102590
64	cochrane AND [embase]/lim	22141
65	'embase' AND [embase]/lim	7346
66	'science citation index' AND [embase]/lim	630
67	#64 OR #65 OR #66	25644
68	reference AND list AND [embase]/lim	1789
69	bibliograph* AND [embase]/lim	40345
70	'hand search' AND [embase]/lim	531
71	relevant AND journals AND [embase]/lim	3111
72	manual*search AND [embase]/lim	0
73	#68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72	44615
74	#47 OR #63 OR #67 OR #73	1092450
75	#24 AND #74	2894
Data wyszukiwania: 15 listopad 2011 r.		

Tabela 173.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
1	certolizumab	45
2	"CDP 870"	2
3	cimzia	7
4	(#1 OR #2 OR #3)	45
5	infliximab	606
6	"MAb cA2"	2
7	remicade	42
8	(#5 OR #6 OR #7)	610
9	etanercept	1

10	"TNR-001"	1
11	"TNR 001"	44
12	enbrel	496
13	(#9 OR #10 OR #11 OR #12)	500
14	adalimumab	271
15	"D2E7 antibody"	0
16	humira	29
17	(#14 OR #15 OR #16)	271
18	(#4 OR #8 OR #13 OR #17)	1125
19	arthritis	8011
20	rheumatoid	5751
21	arthritis AND rheumatoid	5652
22	RA	13850
23	(#21 OR #22)	17537
24	(#18 AND #23)	404
Data wyszukiwania: 15 listopad 2011 r.		

Tabela 174.
Wyniki wyszukiwania pozostałych baz informacji medycznej

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
INAHTA - International Network of Agencies for Health Technology Assessment	certolizumab, cimzia, infliximab, remicade, etanercept, enbrel, adalimumab, humira	certolizumab – 1 cimzia – 0 infliximab – 22 remicade – 0 etanercept – 18 enbrel – 0 adalimumab – 11 humira – 0	21.11.2011
CRD - Centre for Reviews and Dissemination	(certolizumab OR cimzia OR infliximab OR remicade OR etanercept OR enbrel OR adalimumab OR humira) AND rheumatoid AND arthritis	3	21.11.2011
CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	certolizumab OR cimzia OR infliximab OR remicade OR etanercept OR enbrel OR adalimumab OR humira	30	21.11.2011

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
AETMIS- Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé	certolizumab OR cimzia OR infliximab OR remicade OR etanercept OR enbrel OR adalimumab OR humira	3	22.11.2011
AHTA - Adelaide Health Technology Assessment	certolizumab OR cimzia OR infliximab OR remicade OR etanercept OR enbrel OR adalimumab OR humira	0	22.11.2011
AHTAPol - Agency for Health Technology Assessment in Poland	certolizumab OR cimzia OR infliximab OR remicade OR etanercept OR enbrel OR adalimumab OR humira	13	22.11.2011
CAHIAQ - Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality	certolizumab OR cimzia OR infliximab OR remicade OR etanercept OR enbrel OR adalimumab OR humira	26	22.11.2011
DAHTA @DIMDI - German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information	certolizumab OR cimzia OR infliximab OR remicade OR etanercept OR enbrel OR adalimumab OR humira	38	22.11.2011
HAS - Haute Autorité de Santé	certolizumab, cimzia, infliximab, remicade, etanercept, enbrel, adalimumab, humira	certolizumab – 4 cimzia – 7 infliximab – 8 remicade – 15 etanercept – 12 enbrel – 20 adalimumab – 13 humira – 24	22.11.2011
IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	certolizumab, cimzia, infliximab, remicade, etanercept, enbrel, adalimumab, humira	certolizumab – 2 cimzia – 2 infliximab – 3 remicade – 2 etanercept – 3 enbrel – 4 adalimumab – 3 humira – 2	22.11.2011
NETSCC, HTA - NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment	certolizumab, cimzia, infliximab, remicade, etanercept, enbrel, adalimumab, humira	certolizumab – 5 cimzia – 5 infliximab – 66 remicade – 10 etanercept – 51 enbrel – 11 adalimumab – 43 humira – 8	22.11.2011
NHS QIS - Quality Improvement Scotland	certolizumab OR cimzia OR infliximab OR remicade OR etanercept OR enbrel OR adalimumab OR humira	16	22.11.2011
SBU - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	certolizumab OR cimzia OR infliximab OR remicade OR etanercept OR enbrel OR adalimumab OR humira	1	22.11.2011

18.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy

Tabela 175.

Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
RAPID1 2008	1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR z 1987 r.; 3) RZS trwające ≥ 6 mies., ale < 15 lat; 4) aktywna postać choroby pomimo stosowania MTX zdefiniowana jako TCJ ≥ 9 i SJC ≥ 9 oraz OB ≥ 30 mm/godz. lub CRP > 15 mg/l; 5) przyjmowanie MTX przez ≥ 6 mies. w stabilnej dawce ≥ 10 mg/tydz. przez ≥ 2 mies. przed badaniem.	1) zapalenie stawów o innej etiologii niż RZS lub wtórny niezapalny artretyzm, który mógł wpłynąć na ocenę efektywności CZP w leczeniu RZS; 2) gruźlica w wywiadzie lub utajona albo aktywna gruźlica w aktualnym radiogramie klatki piersiowej; 3) pozytywny wynik skórny testu PPD, chyba że wynik ten związany był z przyjętą wcześniej szczepionką przeciw gruźlicy i nie podejrzewano gruźlicy; 4) wysokie ryzyko infekcji wg opinii lekarza; 5) nowotwory złośliwe, choroba demielinizacyjna, dyskrazja krwi lub ciężkie, progresywne i/lub niekontrolowane choroby nerek, wątroby, płuc, serca, mózgu, żołądkowo-jelitowe, hematologiczne, endokrynologiczne lub neurologiczne w przeszłości; 6) przyjmowanie leków biologicznych w okresie ostatnich 6 mies. (w przypadku ETA i/lub anakinry w okresie ostatnich 3 mies.) przed badaniem i/lub jakakolwiek terapia biologiczna, która powodowała ciężką nadwrażliwość lub reakcję anafilaktyczną; 7) niepowodzenie leczenia z zastosowaniem antagonistów TNF.
RAPID2 2009	1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR z 1987 r.; 3) RZS trwające ≥ 6 mies., ale < 15 lat; 4) aktywna postać choroby pomimo stosowania MTX; 5) przyjmowanie MTX przez ≥ 6 mies. w stabilnej dawce ≥ 10 mg/tydz. przez ≥ 2 mies. przed badaniem.	1) przyjmowanie leków biologicznych w leczeniu RZS w okresie ostatnich 6 mies. (w przypadku ETA i/lub anakinry w okresie ostatnich 3 mies. przed badaniem); 2) stosowanie w przeszłości leków biologicznych, które powodowały ciężką nadwrażliwość lub reakcję anafilaktyczną; 3) brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie z zastosowaniem antagonistów TNF; 4) gruźlica w wywiadzie lub pozytywny wynik skórny testu PPD, chyba że wynik ten związany był z przyjętą wcześniej szczepionką przeciw gruźlicy i nie podejrzewano gruźlicy.

van de Putte 2004	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR; 3) wcześniejsza nieskuteczna terapia co najmniej jednym DMARD; 4) aktywna postać choroby zdefiniowana jako: TCJ ≥ 12, SJC ≥ 10 i CRP ≥ 20 mg/l lub OB ≥ 28 mm/godz.; 5) negatywny wynik testu ciążowego; 6) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) operacja stawu w okresie 2 mies. przed skringiem; 2) infekcja wymagająca hospitalizacji lub leczenia dożylnymi antybiotykami w okresie 1 mies. przed skringiem; 3) terapia GKS dostawowo lub domięśniowo w okresie 1 mies. przed badaniem; 4) stosowanie leków drobnocząsteczkowych lub biologicznych będących w trakcie badań odpowiednio w okresie 2 i 6 mies. przed skringiem; 5) zaburzenia funkcji nerek lub wątroby; 6) gruźlica w wywiadzie.
Kim 2007	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) Koreańscy z aktywnym RZS zdiagnozowanym wg kryteriów ACR; 3) TJC ≥ 9 i SJC ≥ 6; 4) przyjmowanie ≥ 1 DMARD innego niż MTX, ale brak skuteczności ≤ 4 standardowo stosowanych DMARD innych niż MTX; 5) przyjmowanie MTX przez ≥ 6 mies. w stałej dawce przez okres ≥ 4 tyg. przed badaniem. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) ostre choroby zapalne stawów inne niż RZS, listeria lub gruźlica; 2) pozytywny wynik testu na przeciwciała HIV, WZW B lub WZW C; 3) zwapniały ziarniniak i/lub zwłóknienie opłucnej na RTG.
ARMADA 2003	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg zrewidowanych kryteriów ACR z 1987 r.; 3) wcześniejsza nieskuteczna terapia ≥ 1, ale ≤ 4 DMARD (nie licząc MTX); 4) aktywna postać choroby zdefiniowana jako TCJ ≥ 9 i SJC ≥ 6; 5) terapia MTX od ≥ 6 mies. oraz co najmniej w okresie 4 tyg. przed badaniem przyjmowanie stabilnej dawki MTX (12,5 - 25 mg albo 10 mg w przypadku nietolerancji wyższych dawek). 	<ol style="list-style-type: none"> 1) standardowe kryteria wykluczenia stosowane w badaniach klinicznych dotyczących leków biologicznych w terapii RZS; 2) terapia anti-CD4 lub antagonistami TNF w przeszłości; 3) aktywna listerioza lub mykobakterioza w wywiadzie; 4) infekcja wymagająca hospitalizacji lub leczenia antybiotykami i.v. w okresie 30 dni lub p.o. w okresie 14 dni przed skringiem.
Keystone 2004	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg zrewidowanych kryteriów ACR z 1987 r.; 3) aktywna postać choroby zdefiniowana jako TCJ ≥ 9, SJC ≥ 6, CRP > 1 mg/dl oraz dodatni RF lub ≥ 1 staw ręki lub stopy z nadżerką stwierdzoną w badaniu radiograficznym; 4) terapia MTX ≥ 3 mies. oraz ≥ 4 tyg. przed badaniem przyjmowanie stabilnej dawki MTX (12,5–25 mg/tydz. albo ≥ 10 mg/tydz. w przypadku nietolerancji wyższych dawek); 5) niewłaściwa odpowiedź na leczenie MTX. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) wcześniejsza terapia anti-CD4 lub antagonistą TNF; 2) zapalenie stawów innego pochodzenia niż RZS w wywiadzie; 3) listerioza lub mykobakterioza w wywiadzie; 4) chłoniak, białaczka lub inny nowotwór z wyj. raka skóry w okresie 5 lat przed badaniem; 5) infekcja wymagająca hospitalizacji lub leczenia antybiotykami i.v. w okresie 30 dni lub p.o. w okresie 14 dni przed skringiem; 6) jakiegokolwiek niekontrolowane choroby współtowarzyszące; 7) ciąża lub karmienie piersią.

<p>CHANGE 2008</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 20 lat; 2) Japończycy z aktywnym RZS zdiagnozowanym wg kryteriów ACR; 3) niepowodzenie wcześniejszej terapii z zastosowaniem ≥ 1 DMARD; 4) SJC ≥ 10 i TCJ ≥ 12 (z wyj. dystalnych stawów międzypaliczkowych) i CRP ≥ 2 mg/dl; 5) negatywny wynik testu ciążowego i stosowanie odpowiedniej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) ostre choroby zapalne stawów inne niż RZS; 2) aktywna listerioza lub gruźlica, chłoniak, białaczka lub inny nowotwór złośliwy z wyj. w pełni wyleczonego nieprzerzutowego raka podstawnomórkowego skóry; 3) pozytywny wynik testu na przeciwciała HIV lub WZW B / WZW C; 4) trwająca lub aktywna infekcja; 5) zaawansowana lub słabo kontrolowana cukrzyca; 6) demielinizacyjna choroba centralnego systemu nerwowego; 7) pozytywny wynik RTG lub silnie pozytywny wynik próby tuberkulinowej (pacjenci z pozytywnym, ale nie silnie pozytywnym wynikiem testu skórniego mogli być włączeni do badania, jeśli otrzymywali profilaktycznie izoniazyd w dawce 300 mg/dzień co najmniej 3 tyg. przed badaniem); 8) przyjmowanie żywych szczepionek w okresie 3 miesięcy przed badaniem, leków biologicznych będących w trakcie badań klinicznych, w tym przeciwciał anti-CD4, w okresie 6 miesięcy przed badaniem lub jakichkolwiek antagonistów TNF lub leków alkilujących.
<p>Chen 2009</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) RZS zdiagnozowane wg zrewidowanych kryteriów ACR z 1987 r. i trwające >1 rok; 2) aktywna postać choroby (TCJ >9 i SJC >6 przez co najmniej 3 mies.); 3) stosowanie MTX w stabilnej dawce 10-15 mg/tydz. i okres washout dla innych DMARD ≥ 4 tyg. przed badaniem; 4) mieszkańcy Tajwanu. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) przyjmowanie antagonistów TNF, leków alkilujących takich jak chlorambucyl lub cyklofosfamid, leków biologicznych będących w trakcie badań klinicznych (włączając przeciwciała anti-CD4), przyjmowanie w okresie 30 dni innych leków będących w trakcie badań klinicznych lub żywych szczepionek w okresie 3 mies. przed badaniem; 2) klinicznie aktywna gruźlica lub wyniki badań RTG świadczące o przebytej gruźlicy płuc; 3) zaburzenia funkcjonowania nerek (stężenie kreatyniny w osoczu $>1,5$ mg/dl;), wątroby (ALT, AST >2 x górnej granicy normy); 4) wyniki badań laboratoryjnych: poziom bilirubiny >3 mg/dl, Hb $<9,5$ mg/dl dla mężczyzn i $<9,0$ mg/dl dla kobiet, PLT $<150\ 000/mm^3$, WBC <3000 komórek/mm³; 5) kobiety w ciąży i kobiety karmiące; 5) nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie; 6) pozytywny wynik testu na przeciwciała HIV, WZW B lub WZW C; 7) choroba kolagenowo-naczyniowa w wywiadzie; 8) demielinizacyjna choroba centralnego systemu nerwowego występująca w przeszłości lub niedawno rozwinięta; 9) istotne klinicznie choroby w tym niewyrównana zastoinowa niewydolność serca, ciężki zawał serca w okresie ostatniego roku, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, słabo kontrolowana cukrzyca, przewlekła lub aktywna infekcja, stan zdrowa pacjenta, który wg opinii lekarza, może powodować, iż udział pacjenta w badaniu będzie dla niego niekorzystny.

AUGUST II 2011	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR i trwające >6 mies; 3) aktywna postać choroby (zdefiniowana jako TCJ ≥ 8 i SJC ≥ 8, CRP ≥ 10mg/l, OB ≥ 28 mm/godz); 4) leczenie MTX stałą dawką przez ≥ 28 dni przed randomizacją; 5) nieodpowiednia odpowiedź na leczenie MTX >3 mies; 6) brak wcześniejszego leczenia inhibitorem TNF-α. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) choroby zapalne stawów inne niż RZS; 2) wcześniejsza terapia RZS jakimkolwiek lekiem biologicznym; 3) stosowanie DMARD innych niż MTX; 4) stosowanie prednizonu w dawce >10 mg/dzień; 5) zmiana dawkowania sterydowych i niesterydowych leków przeciwzapalnych ≤ 28 dni przed randomizacją; 6) stosowanie żywych szczepionek lub immunoglobulin ≤ 28 dni przed randomizacją; 7) wcześniejsza, aktywna lub utajona postać gruźlicy w ostatnim roku; 8) infekcje wymagające hospitalizacji lub stosowania dożylnych czynników przeciwwzakaźnych ≤ 28 dni przed randomizacją; 9) znaczne schorzenia towarzyszące lub dysfunkcje narządowe; 10) poziom IgG <6mg/l w surowicy.
Wong 2008	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR i trwające >6 mies; 3) nieodpowiednia odpowiedź na leczenie 2 DMARD w tym MTX; 4) DAS28 $>5,1$ w 2 pomiarach w odstępie 4 tyg.; 5) przyjmowanie MTX ≤ 25 mg/tydz. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) wcześniejszy choroba niedokrwienna, choroba sercowo-naczyniowa lub naczyń obwodowych; 2) cukrzyca; 3) wcześniejsza terapia aspiryną lub prednizolonem w dawce >10 mg/dzień; 4) wcześniejsza terapia infliksimabem lub innym inhibitorem TNF-α; 5) aktywna lub wcześniejsza gruźlica.

<p>ATTRACT 1999</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR; 3) aktywna postać RZS (zdefiniowana jako TJC ≥ 6 lub SCJ ≥ 6 oraz obecne ≥ 2 z objawów: poranna sztywność stawów trwająca ≥ 45 min, OB ≥ 28 mm/godz., CRP $\geq 2,0$ mg/dl) pomimo leczenia MTX w dawce $\geq 12,5$ mg/tydzień; 4) leczenie MTX (doustnie lub parenteralnie) ≥ 3 mies. bez przerw dłużej niż 2 tyg. w tym okresie – stałą dawką $\geq 12,5$ mg/tydz. oraz kwasem foliowym przez ostatnie 4 tyg.; 5) w przypadku stosowania NSAID lub doustnych GKS (w dawce równoważnej ≤ 10 mg/dobę prednizonu) terapia bez zmian w dawkowaniu przez ostatnie 4 tyg., jeżeli pacjenci nie stosowali tych leków musieli otrzymywać jeden z nich przez co najmniej 4 tyg. przed skринingiem; 6) wyniki badań laboratoryjnych: Hb $\geq 5,3$ mmol/l, WBC $\geq 3,5 \times 10^9$/l, neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9$/l, PLT $\geq 100 \times 10^9$/l; aktywność aminotransferaz i fosfataza alkaliczna ≤ 2 x górna granica normy, stężenie kreatyniny w osoczu ≤ 150 μmol/l. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) konieczność pomocy ze strony innych osób; 2) obecność objawów podmiotowych lub przedmiotowych jakichkolwiek stanów zapalnych mogących zaburzyć obraz choroby zasadniczej (np. choroby tkanki łącznej, choroba z Lyme); 3) stosowanie DMARD innych niż MTX lub GKS w iniekcjach dostawowych, domięśniowych lub podskórnych w okresie do 4 tyg. przed badaniem; 4) terapia innym antagonistą TNF lub wcześniejsze stosowanie cyklofosfamid, iperytu azotowego, chlorambucylu lub innych leków alkilujących; 5) alergia na białko mysie; 6) zakażenie endoprotezy stawu w ostatnich 5 latach; 7) ciężkie infekcje tj. WZW, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w ostatnich 3 mies.; 8) przewlekłe stany zapalne tj. infekcje nerek, infekcje układu oddechowego z rozszerzeniem oskrzeli lub zapaleniem zatok; 9) wymagająca leczenia aktywna gruźlica w ostatnich 3 latach; 10) infekcje oportunistyczne tj. półpasiec w ostatnich 2 mies.; 11) obecna aktywna infekcja cytomegalowirusem; 12) aktywny pneumocystis carinii; 13) nietypowa oporna na leczenie grzybica; 14) ostra, postępująca lub niekontrolowana niewydolność lub schorzenia narządów (wątroby, nerek, płuc, serca, mózgu, choroby hematologiczne, neurologiczne, endokrynologiczne, żołądkowo-jelitowe); 15) splenomegalia; 16) choroby limfoproliferacyjne; 17) nowotwory złośliwe z wyj. raka podstawnokomórkowego obecnie lub w ostatnich 5 latach.
<p>START 2006</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg zrewidowanych kryteriów ACR; 3) aktywna postać RZS (TJC ≥ 6 i SCJ ≥ 6) pomimo terapii MTX; 4) brak choroby nowotworowej, infekcji, zwłóknienia lub aktywnej gruźlicy płuc; 5) leczenie MTX ≥ 3 mies. stałą dawką przez ≥ 4 tyg. przed randomizacją. 	<ol style="list-style-type: none"> 6) infekcje oportunistyczne; 7) ciężkie infekcje w okresie 2 mies. przez skринingiem; 8) zakażenie wirusem HIV; 9) aktywna gruźlica lub aktywna gruźlica w wywiadzie bez pełnej dokumentacji leczenia, gruźlica utajona; 10) choroba limfoproliferacyjna lub nowotworowa w wywiadzie; 11) zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie; 12) niemożność przyjmowania profilaktycznie isoniazydu; 13) leczenie lekiem będącym w trakcie badań klinicznych w ostatnich 3 mies. lub okresie równym 5-krotnej długości czasu półtrwania leku przed włączeniem do badania; 8) leczenie cyklofosfamidem, iperytem azotowym, chlorambucylem lub innymi lekami alkilującymi, cyklosporyną > 5 mg/kg lub lekiem biologicznym.

ATTEST 2008	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR; 3) RZS trwające ≥ 1 rok; 4) nieodpowiednia odpowiedź na leczenie MTX, objawiająca się aktywną postacią RZS (TJC ≥ 12 i SCJ ≥ 10 oraz CRP ≥ 1 mg/dl); 5) niestosowanie w przeszłości abataceptu ani antagonisty TNF; 6) MTX w dawce ≥ 15 mg/tydz. przez ≥ 3 miesiące przed randomizacją (stabilna dawka przez ≥ 28 dni); 7) okres washout dla DMARD z wyj. MTX trwający ≥ 28 dni. 	x
Zhang 2006	<ol style="list-style-type: none"> 1) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR; 2) aktywna postać RZS (zdefiniowana jako spełnienie ≥ 3 z kryteriów: SCJ ≥ 3, TJC ≥ 8 i 2 z objawów: poranna sztywność stawów przez ≥ 45 min, OB > 28 mm/godz., CRP $> 1,5$ x górna granica normy) pomimo leczenia MTX przez okres ≥ 3 mies. (w stałej dawce 7,5-20 mg/tydz. przez ≥ 4 tygodnie przed badaniem); 3) wyniki badań laboratoryjnych: Hb = 85 g/l, WBC = $4 \times 10^9/l$, neutrofile = $1,5 \times 10^9/l$, PLT = $100 \times 10^9/l$, poziom aminotransferaz $< 1,5$ x górna granica normy, stężenie kreatyniny w osoczu $< 120 \mu\text{mol/l}$; 4) 4) chińczycy. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) dodatni wynik skórny testu tuberkulinowego; 2) utajona lub aktywna gruźlica w aktualnym radiogramie klatki piersiowej; 3) WZW; 4) zakażenie wirusem HIV; 5) choroba nowotworowa; 6) infekcje; 7) zastoynowa niewydolność serca; 8) choroby demielinizacyjne; 9) leczenie DMARD innymi niż MTX w okresie 4 tyg. przed badaniem; 10) 10) leczenie talidomidem lub antagonistą TNF w okresie 3 mies. przed badaniem.
Abe 2006	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 20-75 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR ≥ 6 mies. przed rozpoczęciem badania; 3) RZS zdefiniowane jako TJC ≥ 6 i SCJ ≥ 6 oraz spełnienie ≥ 2 z kryteriów: poranna sztywność stawów przez ≥ 45 min, OB ≥ 28 mm/godz., CRP > 28 mg/dl) pomimo stosowania MTX > 3 mies., w tym przez ostatnie 4 tyg. w stałej dawce ≥ 6 mg/tydz.; 4) 4) Japończycy. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) IV stopień RZS wg kryteriów wydolności czynnościowej Steinbrockera; 2) inna choroba tkanki łącznej z wyj. zespołu Sjögrena; 3) ciężkie infekcje; 4) oportunistyczne infekcje w ostatnich 3 mies.; 5) gruźlica w ostatnich 3 latach; 6) zakażenie endoprotez stawów w ostatnich 5 latach; 7) zakażenie wirusem HIV; 8) uczulenie na ludzkie/mysie przeciwciała chimerowe; 9) choroba nowotworowa w ostatnich 5 latach; 10) ciąża; 11) Hb $< 8,5$ g/dl, WBC $< 3500 \times 10^6/l$, neutrofile $< 1500 \times 10^6/l$, PLT $< 10 \times 10^4/\mu\text{l}$, aktywność ALT, AST, fosfataza alkaliczna > 2 x górna granica normy, stężenie kreatyniny w osoczu $> 1,5$ mg/dl; 12) stosowanie następujących leków: DMARD, leki immunosupresyjne inne niż MTX, GKS dostawowo, domięśniowo, podskórnym lub zewnątrzoponowo, leki alkilujące w ciągu 5 lat przed badaniem; 13) nakłucie stawu lub przetaczanie osocza na 4 tyg. przed badaniem.

<p>Moreland 1997</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR; 3) RZS w stopniu I, II lub III wg kryteriów wydolności czynnościowej ACR; 4) niepowodzenie leczenia z zastosowaniem jednego do czterech DMARD: HDCH, złota w formie doustnej lub wstrzyknięć, MTX, azatiopryny, penicylaminy lub SSZ; 5) Hb $\geq 8,5/l$, PLT $\geq 125.000/mm^3$, WBC $\geq 3.500/mm^3$, stężenie kreatyniny w osoczu $\leq 177 \mu mol/l$ oraz ALT i AST ≤ 2 x górna granica normy; 6) aktywna postać choroby zdefiniowana jako TJC ≥ 12, SCJ ≥ 10 oraz objawiająca się jednym z kryteriów: OB ≥ 28 mm/godz. lub CRP $> 2,0$ mg/dl; lub poranna sztywność stawów przez ≥ 45 minut; 7) mężczyźni aktywni seksualnie i kobiety aktywne seksualnie przed menopauzą z wyj. tych, którzy przeszli chirurgiczną sterylizację, musieli stosować medycznie zatwierdzone metody antykoncepcyjne; 8) negatywny wynik testu ciąży w okresie 5 dni przed pierwszą dawką leku. 	<p style="text-align: center;">x</p>
<p>Moreland 1999</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR; 3) RZS w stopniu I, II lub III wg kryteriów wydolności czynnościowej ACR; 4) niepowodzenie leczenia z zastosowaniem od jednego do czterech DMARD: HDCH, złota w formie doustnej lub wstrzyknięć, MTX, azatiopryny, penicylaminy lub SSZ; 5) aktywna postać choroby zdefiniowana jako SCJ ≥ 10, TCJ ≥ 12 oraz objawiająca się jednym z kryteriów: OB ≥ 28 mm/godz., CRP > 20 mg/l lub poranna sztywność stawów przez ≥ 45 minut; 6) Hb ≥ 85 g/dl, PLT $\geq 125.000/cm^3$, leukocyty $\geq 3.500/cm^3$ i stężenie kreatyniny w osoczu $\leq 176,8 \mu mol/l$, ALT, AST ≤ 2 x górna granica normy. 	<p style="text-align: center;">x</p>

<p>Weinblatt 1999</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg zrewidowanych kryteriów ACR z 1987 r.; 3) RZS w stopniu I, II lub III wg kryteriów wydolności czynnościowej ACR; 4) aktywna postać choroby zdefiniowana jako: SCJ ≥ 6 i TCJ ≥ 6; 5) niepowodzenie leczenia mimo przyjmowania MTX przez ≥ 6 mies. w stałej dawce 15-25 mg/tydz. przez ≥ 4 ostatnie tyg. (≥ 10 mg/tydz. w przypadku pacjentów nietolerujących wyższych dawek); 6) PLT $\geq 125 \times 10^3/\text{mm}^3$, stężenie kreatyniny w osoczu $\leq 177 \mu\text{mol/l}$, WBC $\geq 3.500/\text{mm}^3$, ALT i AST $\leq 1,2$ x górna granica normy, Hb $\geq 8,5$ g/dl (u pacjentów z Hb < 10 g/dl wymagany był stabilny poziom Hb przez ≥ 6 mies.) oraz ujemne wyniki testów na WZW B i WZW C; 7) pacjenci przyjmujący NSAID i/lub prednizon (w dawce ≤ 10 mg/dzień) mogli być włączeni do badania pod warunkiem, iż dawki tych leków były stałe przez ≥ 4 tyg. przed badaniem oraz w trakcie trwania badania. 	<p style="text-align: center;">x</p>
<p>TEMPO 2004</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS trwające od 6 mies. do 20 lat; 3) RZS w stopniu I, II lub III wg kryteriów wydolności czynnościowej ACR; 4) aktywna postać choroby, która rozwinęła się u dorosłych, zdefiniowana jako SJC ≥ 10 i TJC ≥ 12 oraz spełniająca ≥ 1 z kryteriów: OB ≥ 28 mm/godz., CRP ≥ 20 mg/l lub poranna sztywność stawów przez ≥ 45 minut; 5) niesatysfakcjonująca odpowiedź na terapię ≥ 1 DMARD innym niż MTX; 6) osoby wcześniej leczone MTX mogły być włączone do badania, o ile nie wystąpiły u nich klinicznie istotne efekty toksyczne lub brak odpowiedzi na leczenie i nie przyjmowali MTX w okresie 6 mies. przed badaniem. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) terapia antagonistami TNF; 2) terapia lekami immunosupresyjnymi w okresie 6 mies. przed badaniem; 3) przyjmowanie leku ocenianego w badaniach klinicznych lub innego leku biologicznego w okresie 3 mies. przed badaniem; 4) stosowanie jakichkolwiek innych DMARD lub GKS w okresie 4 tygodni przed badaniem; 5) istotna choroba współistniejąca, w tym aktywna infekcja

Lan 2004	<ol style="list-style-type: none"> 1) RZS zdiagnozowane wg zrewidowanych kryteriów ACR z 1987 r.; 2) RZS trwające >1 rok; 3) aktywna postać choroby zdefiniowana jako SJC >6 i TJC >6 przez ≥3 mies.; 4) przyjmowanie MTX w stałej dawce 12,5–20 mg/tyg.; 5) okres washout dla innych DMARD trwający ≥4 tyg.; 6) mieszkańcy Tajwanu. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) terapia antagonistą TNF, anty-CD4 lub DAB IL-2; 2) przyjmowanie leków ocenianych w badaniach klinicznych lub leków biologicznych w okresie ostatnich 4 tyg.; 3) stosowanie żywych szczepionek w okresie 3 mies. przed badaniem; 4) przyjmowanie cyklofosfamidu w ciągu 6 mies. przed badaniem; 5) niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu >2 mg/dl) lub wątroby (ALT, AST >1,2 x górna granica normy); 6) Hb <8,5 mg/dl, PLT <125.000/cm³ lub WBC <3500/cm³; 7) kobiety w ciąży i matki karmiące; 8) nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie; 9) WZW w ciągu ostatniego roku; 10) inna współistniejąca choroba tkanki łącznej; 11) inne istotne choroby towarzyszące m.in. zdekompensowana zastoinowa niewydolność serca, przebyty ciężki zawał serca w okresie 12 mies., stabilna lub niestabilna dusznicza bolesna, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, słabo kontrolowana cukrzyca, przewlekła lub aktywna infekcja; 12) pacjenci, dla których udział w badaniu, w opinii lekarza, mógłby być niekorzystny.
Chen 2006	<ol style="list-style-type: none"> 1) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR; 2) niepowodzenie terapii z zastosowaniem MTX i innych DMARD (HDCH, azatiopryna, cyklosporyna, SSZ lub leflunomid) zgodnie z wytycznymi British Society for Rheumatology; 3) przyjmowanie DMARD, GKS (≤10 mg prednizolonu), NSAID w stałej dawce przez ≥4 tyg. przed badaniem i w trakcie badania. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) przyjmowanie leków biologicznych.
Combe 2006	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥18 lat; 2) RZS trwające ≤20 lat; 3) aktywna postać choroby pomimo leczenia sulfasalazyną, która rozwinęła się u osób dorosłych (klasa I-III wg kryteriów wydolności czynnościowej ACR), zdefiniowana jako: SJC ≥ 6 i TJC ≥10 oraz objawiająca się ≥1 z kryteriów: OB ≥28 mm/godz., CRP ≥20 mg/l, poranna sztywność stawów trwająca ≥45 minut; 4) 4) przyjmowanie stałej dawki SSZ (2-3 g dziennie) przez ≥4 miesiące przed badaniem), bez objawów toksyczności. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) stosowanie ETA lub innego antagonisty TNF; 2) leczenie DMARD innymi niż SSZ w okresie ostatnich 3 mies. przed badaniem; 3) stosowanie leków biologicznych immunosupresyjnych lub cyklofosfamidu w okresie 6 mies. przed badaniem; 4) przyjmowanie GKS drogą pozajelitową w okresie 4 tyg. przed badaniem; 5) istotna choroby współistniejąca, w tym aktywna infekcja; 6) nowotwór, zastoinowa niewydolność serca, niekontrolowane nadciśnienie, ciężkie schorzenia układu oddechowego, leukopenia, schorzenia nerek, trombocytopenia lub choroby tkanki łącznej inne niż RZS; 7) kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

Tabela 176.
Metodyka badań RCT włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Cel badania (testosowana hipoteza)	Oceniane punkty końcowe	
		Skuteczność	Bezpieczeństw
RAPID1 2008	<p>Superiority</p> <p>Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 20% w odpowiedzi ACR20 (moc testu 90%; test dwustronny z przedziałem ufności 95%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rzędowy PK w 24 tyg), ACR50, ACR70, • mTSS (I-rzędowy w 52 tyg; II-rzędowy w 24 tyg), • DI (distability Index), • HAQ; HAQ-DI, • liczba opuchniętych i tkliwych stawów, • PGA, • DAS28, • poziom CRP oraz ESR. 	<p>AEs, SAES oraz wyniki: badań hematologicznych, badań biochemicznych (osocz, mocz) pomiarów ciśnienia krwi</p>
RAPID2 2009	<p>Superiority</p> <p>Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie co najmniej 20% w odpowiedzi ACR20 (moc testu 90%; test dwustronny z przedziałem ufności 95%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rzędowy PK w 24 tyg), ACR50, ACR70, • mTSS, • HAQ-DI, • liczba opuchniętych i tkliwych stawów, • ocena bólu reumatycznego przez pacjenta, • PGA, • SF-36 (PCS, MCS), • DAS28 (ESR)4, • poziom CRP oraz ESR. 	<p>AEs, SAEs</p>
van de Putte 2004	<p>Superiority</p> <p>Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie co najmniej 30% w odpowiedzi ACR20 (test dwustronny z przedziałem ufności 95%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rzędowy PK), ACR50, ACR70 • HAQ-DI, • ocena bólu przez pacjenta, • PGA, • DAS28, • CRP. 	<p>AEs, SAEs, poziom przeciwciał przeciwko ADA</p>
Kim 2007	<p>Superiority</p> <p>Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 29% w odpowiedzi ACR20 (moc testu 80%, test</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rz. PK), ACR50 oraz ACR70 (II-rz. PK) • KHAQ (Korean-HAQ), • sztywność poranna, 	<p>AEs, SAEs</p>

	dwustronny z przedziałem ufności 95%)	<ul style="list-style-type: none"> • liczba opuchniętych i tkliwych stawów • PGA, • ocena bólu przez pacjenta • DAS28, • CRP. 	
ARMADA 2003	<p>Superiority</p> <p>Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 35% w odpowiedzi ACR20 (moc testu 90%, test dwustronny z przedziałem ufności 95%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rz. PK), ACR50 oraz ACR70 (II-rz. PK), • HAQ, • liczba opuchniętych i tkliwych stawów, • ocena bólu reumatycznego przez pacjenta, • PGA, • SF-36, • FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), • poziom CRP, • markery uszkodzenia szpiku (pro-MMP-1 i pro-MMP-3) 	AEs, SAEs
Keystone 2004	<p>Superiority</p> <p>Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie $\geq 20\%$ w odpowiedzi ACR20 (moc testu 95%, test dwustronny z przedziałem ufności 95%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rzędowy PK), ACR50, ACR70 • mTSS, • HAQ, • SF-36. 	AEs, SAEs
CHANGE 2008	<p>Superiority</p> <p>Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 25% w odpowiedzi ACR20 (moc testu 80%, test dwustronny z przedziałem ufności 95%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rzędowy PK), ACR50, ACR70 • liczba opuchniętych i tkliwych stawów, • sztywność poranna, • obecność czynnika RF, • HAQ-DI, 	AEs, SAEs; wyniki testów hematologicznych, biochemicznych i badań fuzykalnych
Chen 2009	bd	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rzędowy PK), ACR50, ACR70 • liczba opuchniętych i tkliwych stawów, • sztywność poranna • PGA, • HAQ • ocena stopnia bólu na skali VAS 	AEs, wynik badań laboratoryjnych (biochemicznych, hematologicznych, CRP, badanie moczu).
AUGUST II 2011	<p>Superiority</p> <p>bd^a</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20-CRP, ACR50-CRP, ACR70-CRP • DAS28-CRP 	AEs, wyniki badań laboratoryjnych, reakcje w miejscu podania leku

Wong 2008	Superiority Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy porównywanymi technologiami (moc testu 80%, przedział ufności 95%)	<ul style="list-style-type: none"> • HAQ, • ESR (liczba sedimentacji erytrocytów), • liczba opuchniętych i tkliwych stawów, • PGA, • DAS28 	Czynniki ryzyka zaburzeń układu sercowo-naczyniowego (ciśnienie krwi, CRP, poziom lipidów, insulinooporność), Ocena funkcji naczyniowych (czynnik wzmocnienia ciśnienia, sztywność naczyń, obecność blaszki miażdżycowej)
ATTRACT 1999	Superiority Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy porównywanymi technologiami (moc testu 90%, przedział ufności 99%)	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20, • liczba opuchniętych i tkliwych stawów, • mTSS, • PGA, • HAQ • SF-36, • ocena bólu na skali VAS, • poziom CRP i RF. 	AEs i SAEs (w tym: infekcje, zgony, nowotwory, reakcje nadwrażliwości opóźnione w czasie)
START 2006	Equivalency Badanie zaprojektowane w celu wykazania równoważności ocenianych technologii w zakresie częstości raportowania infekcji (moc testu 80%, jednostronny test, poziom istotności 5%)	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20, ACR50 oraz ACR70 • liczba tkliwych i puchniętych stawów • DAS28 • liczba przeciwciał przeciw INF 	AEs i SAEs (w tym ciężkie infekcje oceniane jako I-rz. PK)
ATTEST 2008	bd ^b	<ul style="list-style-type: none"> • DAS28 (ESR) (I-rzędowy PK w 6 mies.) • Odpowiedź na leczenie wg EULAR • LDAS; DAS28(ESR) ≤ 3,2 • DAS28 (ESR) < 2,6 • ACR20, ACR50, ACR70 • HAQ-DI ≥ 0,3 • SF-36 	<ul style="list-style-type: none"> • AEs • SAEs • Wycofanie z badania
Zhang 2006	bd	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20, ACR50, ACR70 • HAQ • ESR • CRP • Czas trwania porannej sztywności • Wyniki badań biochemicznych (ANA) 	<ul style="list-style-type: none"> • AEs • SAEs • Wycofanie z badania
Abe 2006	bd	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rzędowy PK w 14 tyg.) • ACR50, ACR70 	<ul style="list-style-type: none"> • AEs • AEs związane z infuzją

			<ul style="list-style-type: none"> • Wycofanie z badania
Moreland 1997	Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 20% w odniesieniu do liczby tkliwych i opuchniętych stawów (moc badania = 82%)	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba tkliwych i opuchniętych stawów (I-rzędowy PK) • Ocena bólu • HAQ • Czas trwanie porannej sztywności • ERS • CRP • PGA (pacjenta, badacza) • ACR20, ACR50, ACR70 	<ul style="list-style-type: none"> • AEs • SAEs • Wycofanie z badania
Moreland 1999	bd	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20, ACR50 (I-rzędowe PK w 3 i 6 mies.) • ACR70 • Liczba tkliwych i opuchniętych stawów • HAQ (w tym HAQ-DI) • SF-36 (witalność, zdrowie psychiczne) • CRP • ESR • Czas trwanie porannej sztywności • PGA (pacjenta i badacza) • Ocena bólu w skali VAS 	<ul style="list-style-type: none"> • AEs • Wycofania z badania
Weinblatt 1999	bd	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rzędowy PK w 24 tyg.) • ACR20 (w 12 tyg.), ACR50, ACR70 • Liczba tkliwych i opuchniętych stawów • PGA (pacjenta i badacza) • Ocena bólu w skali VAS • Poranna sztywność stawów • HAQ-DI • ESR • CRP 	<ul style="list-style-type: none"> • AEs • Wycofanie z badania
TEMPO 2004	Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 4,5 U w ocenie ACR-N AUC (test dwustronny z $\alpha = 0,05$ i założonym SD = 14; moc badania = 90%)	<ul style="list-style-type: none"> • ACR-N AUC (I-rzędowy PK w 24 tyg.) • TSS (warunkowy I-rzędowy PK) • ACR20, ACR50, ACR70 • DAS <1,6 • DAS28 • HAQ 	<ul style="list-style-type: none"> • AEs związane z leczeniem • SAEs • Wycofanie z badania

		<ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D • Wyniki badań radiograficznych (nadżerki i zwężenie szpar stawowych) 	
Lan 2004	bd	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba opuchniętych i tkliwych stawów(I-rzędowy PK) • II- rzędowe PK: <ul style="list-style-type: none"> ○ PGA (pacjenta i badacza) ○ Czas trwania porannej sztywności stawu ○ Ocena bólu za pomocą skali VAS ○ HAQ-DI ○ CRP • ACR20, ACR50, ACR70 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania fizykalne, • Analizy wyników badań diagnostycznych (hematologicznych, biochemicznych, CRP, badanie moczu) • Działania niepożądane • Wycofanie z badania
Chen 2006	bd	<ul style="list-style-type: none"> • Przeciwciała anti-CCP • RF • ESR • CRP • Liczba opuchniętych i tkliwych stawów, • DAS28 	-
Combe 2006	bd	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rzędowy PK w 24 tyg.: odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 20\%$ poprawę w ACR20), • ACR20, ACR50, ACR70 (II-rzędowy PK) • DAS • Liczba opuchniętych i tkliwych stawów, • Poranna sztywność stawu • PGA (pacjenta i badacza) • HAQ • Ocena bólu i stanu zdrowia w skali VAS • EuroQoL VAS • ESR i CRP 	<ul style="list-style-type: none"> • AEs • AEs związane z leczeniem • SAEs • Wycofanie z badania • Wyniki badań fizykalnych • Wyniki badań diagnostycznych

a) dane dotyczące założeń statystycznych podani tylko dla porównania ataciceptu z placebo; b) badanie ukierunkowane na ocenę abtaceptu z placebo

Tabela 177.
Charakterystyka populacji w badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Podgrupa	Liczebność grupy	Wiek (lata) ^a	Płeć (M/K) ^b	Czas od rozpoznania RZS ^a	RF (+) ^b	DMARD ^c	NSAID ^b	Sterydy ^b
RAPID1 2008	CZP 200 mg + MTX	393	51,4 (11,6)	18/82	6,1 (4,2)	80 ^r	1,3 (1,3) ^p	bd	bd
	CZP 400 mg + MTX	390	52,4 (11,7)	16/84	6,2 (4,4)	84 ^r	1,3 (1,3) ^p	bd	bd
	PLC + MTX	199	52,2 (11,2)	16/84	6,2 (4,4)	83 ^r	1,4 (1,4) ^p	bd	bd
RAPID2 2009	CZP 200 mg + MTX	246	52,2 (11,1)	16/84	6,1 (4,1)	78 ^r	1,2 (1,3) ^p	bd	55
	CZP 400 mg + MTX	246	51,9 (11,8)	22/78	6,5 (4,3)	76 ^r	1,3 (1,2) ^p	bd	62
	PLC + MTX	127	51,5 (11,8)	16/84	5,6 (3,9)	78 ^r	1,2 (1,2) ^p	bd	60
van de Putte 2004	ADA 20 mg EOW	106	53,1 (12,2)	21/79	9,3 (6,4)	80	3,7 (1,9) ^k	81	70
	ADA 20 mg OW	112	54,4 (11,8)	28/72	11,3 (8,6)	84	3,6 (1,7) ^k	75	68
	ADA 40 mg EOW	113	52,7 (13,3)	20/80	10,6 (6,9)	80	3,8 (1,8) ^k	82	68
	ADA 40 mg OW	103	51,8 (11,8)	21/79	11,9 (8,8)	83	3,8 (2,0) ^k	77	82
	PLC	110	53,5 (13,2)	23/77	11,6 (9,3)	82	3,6 (1,8) ^k	83	67
Kim 2007	ADA 40 mg EOW + MTX	65	48,5 (10,2)	5/95	6,8 (4,2)	77	bd	bd	bd
	PLC + MTX	63	49,8 (10,5)	14/86	6,9 (4,5)	83	bd	bd	bd
ARMADA 2003	ADA 20 mg EOW + MTX	69	53,5 (12,4)	35/75	13,1 (8,1)	264,6 (462,7) ^e	3,0g	bd	bd
	ADA 40 mg EOW + MTX	67	57,2 (11,4)	25/75	12,2 (11,1)	269,3 (390,0) ^e	2,9g	bd	bd
	ADA 80 mg EOW + MTX	73	55,5 (11,7)	25/75	12,8 (9,9) ^d	318,8 (536,0) ^e	3,1g	bd	bd
	PLC + MTX	62	56,0 (10,8)	18/82	11,1 (8,0)	321,2 (518,2) ^{e,f}	3,0g	bd	bd
Keystone 2004	ADA 40 mg EOW + MTX	207	56,1 (13,5)	24/76	11,0 (9,2)	82	2,4g	bd	bd

	ADA 20 mg OW + MTX	212	57,3 (10,5)	25/76	11,0 (9,4)	81	2,4g	bd	bd
	PLC + MTX	200	56,1 (12,0)	27/73	10,9 (8,8)	90	2,4g	bd	bd
STAR 2003	ADA 40 mg EOW + dotychczasowa terapia	318	55 (12,8)	20/80	9,3 (8,8)	63	0 DMARD - 8; 1-2 DMARD - 60; >2 DMARD - 32	bd	bd
	PLC + dotychczasowa terapia	318	55,8 (12,4)	21/79	11,5 (9,7)	62	0 DMARD - 7; 1-2 DMARD - 57; >2 DMARD - 36	bd	bd
CHANGE 2008	ADA 20 mg EOW	87	54,8 (12,5)	21/79	10,0 (7,7)	91	100	bd	bd
	ADA 40 mg EOW	91	56,9 (10,3)	21/79	9,9 (7,9)	89	100	bd	bd
	ADA 80 mg EOW	87	54,3 (10,9)	17/83	9,5 (8,3)	93	100	bd	bd
	PLC	87	53,4 (12,8)	23/77	8,4 (8,2)	86	100	bd	bd
Chen 2009	ADA 40 mg EOW + MTX	35	53,0 (29,0-75,0) ^h	26/74	6,2 (0,3-19,1) ^h	86	100	bd	bd
	PLC + MTX	12	53,0 (35,0-73,0) ^h	8/92	8,3 (1,3-15,6) ^h	92	100	bd	bd
AUGUST II 2011	ADA 40 mg EOW	79	53 (11,5)	19/81	8,8 (7,4)	81	100	bd	66
	PLC	76	54 (10,3)	16/84	8,4 (7,4)	83	100	bd	59
Wong 2008	INF 3 mg/kg co 8 tyg. + MTX	17	48 (12)	18/82	bd	44	bd	bd	bd
	PLC	9	50 (16)	11/89	bd	88	bd	bd	bd
ATTRACT 1999	INF 3 mg/kg co 8 tyg. + MTX	86	56 (25,0 - 74,0) ^h	19/81	8,4 (0,7 - 45,0) ^h	84	2,8 (1,5) ^k	79	63
	INF 3 mg/kg co 4 tyg. + MTX	86	51 (19,0 - 78,0) ^h	23/77	7,2 (0,5 - 33,8) ^h	80	2,6 (1,5) ^k	76	53
	INF 10 mg/kg co 8 tyg. + MTX	87	55 (19,0 - 80,0) ^h	23/77	9,0 (0,5- 49,9) ^h	82	2,5 (1,4) ^k	77	57

	INF10 mg/kg co 4 tyg. + MTX	81	52 (23,0 - 74,0) ^h	27/73	8,7 (0,6 - 47,0) ^h	82	2,5 (1,3) ^k	68	65
	PLC + MTX	88	51 (19,0 - 75,0) ^h	20/80	8,9 (0,8-35,0) ^h	77	2,5 (1,4) ^k	72	64
START 2006	INF 3 mg/kg + MTX	360	53,0 (45-61) ^h	20/80	7,8 (3-15)	83	100	43	59
	INF 10 mg/kg + MTX	361	52,0 (43-60) ^h	22/78	6,3 (3-14)	77	100	41	59
	PLC + MTX	363l	52,0 (44-61) ^h	27/83	8,4 (4-15)	81	99,9	39	59
ATTEST 2008	ABA + MTX	156	49,0 (12,5)	17/83	7,9 (8,5)	87	bd	85	76
	INF 3 mg/kg + MTX	165	49,1 (12,0)	18/82	7,3 (6,2)	85	bd	86	72
	PLC + MTX	110	49,4 (11,5)	13/87	8,4 (8,6)	77	bd	85	70
Zhang 2006	INF 3 mg/kg + MTX	87	47,9 (10,1)	15/85	85,6 (74,0) ⁱ	bd	bd	bd	bd
	PLC + MTX	86	48,9 (8,0)	15/85	96,0 (74,6) ⁱ	bd	bd	bd	bd
Abe 2006	INF 3 mg/kg + MTX	49	55,2 (10,9)	18/82	9,1 (7,4)	bd	bd	90 ^m	86
	INF 10 mg/kg + MTX	51	56,8 (10,5)	22/78	7,1 (5,1)	bd	bd	94 ^m	92
	PLC + MTX	47	55,1 (7,6)	25/75	7,5 (5,0)	bd	bd	96 ^m	89
Moreland 1997	ETA 0,25 mg/m2 BIW	46	54	30/70	<2 lata: 7 ⁿ , 2-5 lat: 17 ⁿ >5 lat: 76 ⁿ	bd	100o	70	59
	ETA 2 mg/m2 BIW	46	52	39/61	<2 lata: 4 ⁿ , 2-5 lat: 15 ⁿ >5 lat: 80 ⁿ	bd	100o	80	65
	ETA 16 mg/m2 BIW	44	52	18/82	<2 lata: 4 ⁿ , 2-5 lat: 16 ⁿ >5 lat: 80 ⁿ	bd	100p	75	77
	PLC	44	55	18/82	<2 lata: 11 ⁿ , 2-5 lat: 18 ^h , >5 lat: 71 ⁿ	bd	100o	73	66
Moreland 1999	ETA 10 mg BIW	76	53	16/84	13	82	3,4 ^g	67	66

	ETA 25 mg BIW	78	53	26/74	11	79	3,3g	67	81
	PLC	80	51	24/76	12	79	3,0g	84	58
Weinblatt 1999	ETA 25 mg BIW + MTX	59	48	10/90	13	90	2,7g	75	53
	PLC + MTX	30	53	27/73	13	84	2,8g	80	70
TEMPO 2004	ETA 25 mg BIW	223	53,2 (13,8)	23/77	6,3 (5,1)	75	2,3 (1,4) ^k	88	57
	ETA 25 mg BIW + MTX	231	52,5 (12,4)	26/74	6,8 (5,4)	76	2,3 (1,4) ^k	88	62
	MTX	228	53,0 (12,8)	21/79	6,8 (5,5)	71	2,3 (1,6) ^k	86	64
Lan 2004	ETA 25 mg BIW + MTX	29	47,6	17/83	bd	bd	bd	bd	bd
	MTX +PLC	29	50,8	10/90	bd	bd	bd	bd	bd
Chen 2006	ETA 25 mg BIW + DMARD	52	53 (20-80) ^h	10/90	9,5 (1-20) ^h	79	1,5 (1-3) ^z	bd	bd
	DMARD	38	52 (20-69) ^h	13/87	8 (1-21) ^h	84	1 (1-3) ^z	bd	bd
Combe 2006	ETA 25 mg BIW	103	51,3 (13,5)	21/79	7,1 (5,2)	bd	70	bd	59
	SSZ + ETA 25 mg BIW	101	50,6 (12,3)	20/80	6,5 (5,1)	bd	58	bd	45
	SSZ	50	53,3 (12,8)	18/82	5,6 (4,4)	bd	58	bd	40

a - średnia (SD) w latach, chyba, że określono inaczej w poszczególnych komórkach; b - % pacjentów chyba, że określono inaczej w poszczególnych komórkach; c - % pacjentów leczonych wcześniej DMARD, d - wartość dla 72 pacjentów, e - IU/litr (średnia (SD)), f - w grupie 61 pacjentów, g - średnia liczba leków DMARD; h - mediana (zakres) w latach; i - średnia (SD) liczba miesięcy; k - średnia liczba (SD) leków DMARD; l - 2 pacjentów nie otrzymało ani jednej dawki badanego leku i 361 pacjentów włączono do mITT; m - w czopkach lub doustnie; n - % pacjentów; o - leki stosowane w okresie 1 roku przed badaniem, p - średnia (SD) liczba leków DMARD, z wyj. MTX; r - ≥ 14 IU/ml; s - liczba pacjentów włączona do mITT; t - średnia (SE) w latach; u - dane dotyczą wszystkich randomizowanych pacjentów: ETA + MTX - 274, PLC + MTX - 268; w - średnia (SE) w miesiącach; y - średnia (min-max) w latach; z - mediana (zakres), liczba leków DMARD z wyj. MTX.

Tabela 178.
Charakterystyka interwencji w badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Interwencja	OI	FU	Utrata pacjentów z badania	Kointerwencje	Uwagi
RAPID1 2008	CZP 400 mg s.c. w 0., 2., i 4. tyg., następnie 200 mg EOW + MTX	52 tyg.	52 tyg.	116	Stosowanie doustnych GKS (w stałej dawce równoważnej ≤ 10 mg/dobę prednizonu przez 4 tyg. przed badaniem i w okresie badania), NSAID i antagonistów cyklooksygenazy-2 oraz leków przeciwbólowych było dozwolone. Przyjmowanie pozajelitowych GKS było zakazane. Stosowanie DMARD, za wyjątkiem MTX, musiało zostać przerwane 28 dni przed badaniem (oprócz leflunomidu, który należało odstawić 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania).	Wszyscy pacjenci musieli kontynuować przyjmowanie MTX w dawce, którą przyjmowali przed badaniem.
	CZP 400 mg s.c. w 0., 2., i 4. tyg., następnie 400 mg EOW + MTX			138		
	PLC + MTX			158		
RAPID2 2009	CZP 400 mg s.c. w 0., 2., i 4. tyg., następnie 200 mg EOW + MTX	24 tyg.	24 tyg.	72	Stosowanie doustnych GKS (w stałej dawce równoważnej ≤ 10 mg/dobę prednizonu przez 4 tyg. przed badaniem i w okresie badania), NSAID i antagonistów cyklooksygenazy-2 było dozwolone pod warunkiem, iż dawka była stabilna w okresie odpowiednio 28 i 14 dni przed badaniem i utrzymana przez cały okres badania.	x
	CZP 400 mg s.c. w 0., 2., i 4. tyg., następnie 400 mg EOW + MTX			65		
	PLC + MTX			110		
van de Putte 2004	ADA 20 mg s.c. EOW + PLC EOW	26 tyg.	26 tyg.	3	P, kodeina lub aspiryna (>12 godz. przed wizytą) oraz inne DMARD w razie konieczności.	Pacjenci, którzy przyjmowali DMARD, zostali poddani 4-tyg. okresowi wash-out przed podaniem badanego leku.
	ADA 20 mg s.c. OW			3		
	ADA 40 mg s.c. EOW + PLC EOW			5		
	ADA 40 mg s.c. OW			2		
	PLC			4		

Kim 2007	ADA 40 mg s.c. EOW + MTX	24 tyg.	24 tyg.	2	x	Pacjenci, którzy przyjmowali DMARD, zostali poddani 4-tyg. okresowi wash-out przed podaniem badanego leku (z wyj. MTX). Od 18 tyg. pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie mogli przerwać podwójnie zaślepiiony etap badania i przejść do etapu niezaślepionego z ADA w dawce 40 mg EOW.
	PLC + MTX			0		
ARMADA 2003	ADA 20 mg s.c. EOW + MTX	24 tyg.	24 tyg.	8	Pacjenci mogli stosować stabilne dawki salicylanów, NSAID, doustnych GKS (w dawce maksymalnej równoważnej 10mg/dobę prednizonu). Dozwolone było również przyjmowanie kwasu foliowego, leucovorinu i leków przeciwbólowych (>12 godz. przed wizytą) z wyjątkiem silnych opiatów tj. morfina, hydromorfon, metadon).	Pacjenci przyjmowali MTX w dawce 12,5 - 20 mg/tydz. lub 10 mg/tydz. w przypadku nietolerancji wyższych dawek (dawka taka jak przed włączeniem do badania).
	ADA 40 mg s.c. EOW + MTX					
	ADA 80 mg s.c. EOW + MTX					
	PLC + MTX					
Keystone 2004	ADA 40 mg s.c. EOW + MTX	52 tyg.	52 tyg.	15	Pacjenci mogli stosować stabilne dawki NSAID i doustnych GKS (w dawce maksymalnej równoważnej 10 mg/dobę prednizonu). W przypadku braku skuteczności leczenia choroby stosowali dodatkowo DMARD. Jedna dostawowa iniekcja GKS dozwolona była między 1-16 tyg. badania i dwie iniekcje między 24-44 tyg. badania.	Pacjenci przerywali stosowanie terapii DMARD (innymi niż MTX) \geq 28 dni przed badaniem. Pacjenci przyjmowali w trakcie badania MTX w dawce 12,5 - 20 mg/tydz. lub 10 mg/tydz. w przypadku nietolerancji wyższych dawek.
	ADA 20 mg s.c. OW + MTX			22		
	PLC + MTX			24		
STAR 2003	ADA 40 mg s.c. EOW + dotychczasowa terapia przeciwreumatyczna	24 tyg.	24 tyg.	14	Dozwolone były 3 dostawowe iniekcje GKS w czasie pierwszych 3 miesięcy badania.	Pacjenci kontynuowali stosowaną przed badaniem standardową terapię przeciwreumatyczną w tym:

	PLC EOW + dotychczasowa terapia przeciwreumatyczna			8		DMARD (chlorochina, HDCH, leflunomid, MTX, złoto podane pozajelitowo lub doustnie, SSZ lub ich kombinacja), GKS w niskich dawkach (w dawce równoważnej ≤ 10 mg/dobę prednizonu), NSAID i/lub leki przeciwbólowe.
CHANGE 2008	ADA 20 mg s.c. EOW	24 tyg.	24 tyg.	2	Pacjenci przyjmujący DMARD, w tym MTX, musieli przerwać ich przyjmowanie ≥ 28 dni przed przyjęciem badanego leku.	x
	ADA 40 mg s.c. EOW			4		
	ADA 80 mg s.c. EOW			1		
	PLC EOW			3		
Chen 2009	ADA 40 mg s.c. EOW + MTX	12 tyg.	12 tyg.	bd	Pacjenci w trakcie badania nie mogli przyjmować: HDCH, SSZ, azatiopryny, cyklofosfamid, minocykliny, mykofenolanu mofetylu, innych leków DMARD lub innych leków będących w trakcie badań klinicznych. NSAID, doustne GKS, MTX i aspiryna były dozwolone pod warunkiem, iż dawka ich była stabilna. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie MTX w dawce takiej jak przed badaniem.	Wszyscy pacjenci przeszli 4 tyg. okres washout. Wszyscy pacjenci otrzymali skórną próbę tuberkulinową, jeżeli wynik był pozytywny pacjenci otrzymywali profilaktycznie izoniazyd w dawce 300 mg/dzień 4 tyg. przed rozpoczęciem badania.
	PLC s.c. EOW + MTX			9		
	PLC s.c. + MTX EOW					
AUGUST II 2011	ADA 40 mg s.c. EOW	25 tyg.	38 tyg.	7	x	x
	PLC			12		
Wong 2008	INF 3 mg/kg i.v. + MTX w 0., 2., i 6. tyg., następnie co 8 tyg.	16 tyg.	16 tyg.	0	MTX w dawce ≤ 25 mg/tydz.	Wszystkie leki przeciwreumatyczne przyjmowane w stałych

	PLC i.v. + MTX			0		dawkach przez okres ≥ 4 tyg. przebadaniem ed i w trakcie, dopóki zmiana dawkowania nie była medycznie wskazana. Pacjenci z grupy PLC z pogarszającą się aktywnością RZS w 14 tyg. mogli zostać przeniesieni do otwartej fazy badania i otrzymywać INF od 16 tyg.
ATTRACT 1999	INF 3 mg/kg i.v. + MTX w 0., 2., i 6. tyg., następnie co 8 tyg.	54 tyg. + 48 tyg. faza kontynuacji	54 tyg. (102 tyg.)	I etap: 1	Pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie doustnych GKS (w dawce równoważnej ≤ 10 mg/dobę prednizonu) i NSAID w dawkach jak przed badaniem.	Dawka MTX $\geq 12,5$ mg/tydz.
	INF 3 mg/kg i.v. + MTX w 0., 2., i 6. tyg., następnie co 4 tyg.			I etap: 1		
	INF 10 mg/kg i.v. + MTX w 0., 2., i 6. tyg., następnie co 8 tyg.			I etap: 2		
	INF 10 mg/kg i.v. + MTX w 0., 2., i 6. tyg., następnie co 4 tyg.			I etap: 1		
	PLC i.v. + MTX w 0., 2. i 6. tyg., następnie co 4 tyg.			I etap: 5		
START 2006	INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2., 6., 14. tyg., następnie co 8 tyg. + MTX	54 tyg. (22 tyg. przed pierwszym skrzyżowaniem)	54 tyg.	27	Pacjenci mogli kontynuować dotychczasową terapię (gdy była stała ≥ 4 tyg. przed badaniem) lekami przeciwreumatycznymi, w tym chlorochinę, azatioprynę, penicylaminę, złoto, HDCH, SSZ, leflunomid, cyklosporynę, doustne GKS i NSAID, w stałej dawce.	MTX stosowano w stałej dawce ≤ 25 mg/tydz. Od 22 tyg. (II etap, po zmianie krzyżowej pacjentów do poszczególnych grup) możliwe było zwiększenie dawki INF o 1,5 mg/kg w grupie INF 3 mg/kg, a pacjentom otrzymującym
	INF 10 mg/kg i.v. w 0., 2., 6., 14. tyg., następnie co 8 tyg. + MTX			28		

	PLC + MTX (od 22 tyg. INF 3 mg/kg zamiast PLC)			33		PLC, podawano INF 3 mg/kg.
ATTEST 2008	ABA ok. 10 mg/kg i.v. w 1., 15. i 29. dniu, następnie co 4 tyg.+ PLC w dniu 43. + MTX	12 miesięcy	12 miesięcy	8	W ciągu pierwszych 6 miesięcy pacjenci mogli stosować: doustne GKS (w dawce ≤10 mg prednizonu/dobę lub ekwiwalent, w stałej dawce przez ≥25 dni oprócz 28 dni przed randomizacją) i/lub NSAID w stabilnych dawkach (włączając kwas acetylosalicylowy i leki przeciwbólowe niezawierające aspiryny) lub NSAID.	Pomiędzy 6 a 12 mies. badania możliwa była modyfikacja dawki MTX i doustnych GKS. Dopuszczano wtedy również stosowanie HDCH, SSZ, złota lub azatiopryny.
	INF 3 mg/kg i.v. w 1., 15., 43. i 85. dniu, następnie co 8 tyg. + PLC co 8 tyg. + MTX			5		
	PLC i.v. + MTX co 4 tyg. (1-197 dzień), następnie ABA ok. 10 mg/kg i.v. + MTX			2		
Zhang 2006	INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2., 6. i 14. tyg. + MTX p.o.	14 tyg.	18 tyg.	niepełna	Pacjenci mogli stosować GKS doustnie jako kontynuację wcześniejszego leczenia w dawce ≤10mg prednizonu/dobę lub równoważnej. Dawka GKS musiała być stała przez ≥4 tyg. przed badaniem.	Dawka MTX taka jak przed włączeniem do badania (7,5-20 mg/tydz.)
	PLC i.v. w 0., 2., 6. i 14. tyg. + MTX p.o.			niepełna		
Abe 2006	INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2., i 6. tyg. + MTX p.o.	6 tyg.	14 tyg.	0	Pacjenci mogli przyjmować NSAID i sterydy (w dawce nie większej niż dawka równoważna 10mg/dobę prednizonu doustnie lub doodbytniczo oraz kwas foliowy. Powyższe leki musiały być przyjmowane w stałej dawce przez 4 tyg. przed badaniem.	Dawka MTX taka jak przed włączeniem do badania.
	INF 10 mg/kg i.v. w 0., 2., i 6. tyg. + MTX p.o.			0		
	PLC i.v. w 0., 2., i 6. tyg. + MTX p.o.			1		
	MP 1 gm i.v. w 0., 2., i 6. tyg., następnie co 8 tyg. + MTX			0		
	MTX			2		

Moreland 1997	ETA 0,25 mg/m ² pc (0,43 mg) s.c. BIW	12 tyg.	12 tyg.	bd	Pacjenci mogli stosować NSAID, GKS (≤10 mg/dzień) lub oba, jeżeli dawka była stała przez ≥4 tyg. przed 1. dniem okresu washout i utrzymana przez cały okres badania. Ponadto przez cały okres badania, z wyj. dnia przed oceną stawów, dozwolone było przyjmowanie następujących analgetyków: acetaminofen z kodeiną, propoksyfenem lub oksykodonem.	Terapia HDCH, złotem, MTX, azatiopryną, penicylaminą lub SSZ była niedozwolona w okresie washout trwającym 4 tyg. przed przyjęciem badanego leku.
	ETA 2 mg/m ² pc (3,46 mg) s.c. BIW					
	ETA 16 mg/m ² pc s.c. BIW (dawka prawie równoważna z dawką 25 mg (przy średniej powierzchni ciała pacjenta na poziomie 1,73 m ² , średnia dawka wynosiłaby 27,68 mg)					
	PLC s.c. BIW					
Moreland 1999	ETA 10 mg s.c. BIW	26 tyg.	6 mies.	3	Pacjenci mogli stosować NSAID oraz doustne GKS (w dawce równoważnej ≤10 mg/dobę prednizonu) w stałej dawce. W czasie trwania badania, oprócz 24 godz. poprzedzających ocenę stawów, pacjenci mogli przyjmować analgetyki. Nie zezwalano na stosowanie GKS śródstawowo.	Terapia HDCH, złotem, MTX, azatiopryną, penicylaminą lub SSZ była niedozwolona w okresie washout trwającym 4 tyg. przed przyjęciem badanego leku.
	ETA 25 mg s.c. BIW			5		
	PLC s.c. BIW			9		
Weinblatt 1999	ETA 25 mg s.c. BIW + stała dawka MTX 15-25 mg (≥10 mg u pacjentów nietolerujących wyższej dawki) p.o. lub s.c.	24 tyg.	24 tyg.	0	Wszyscy pacjenci otrzymywali kwas foliowy lub kwas folinowy.	Pacjenci musieli przerwać leczenie SSZ i HDCH ≥2 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku oraz musieli zaprzestać przyjmowania DMARD, innych niż MTX ≥4 tyg. przed

	PLC s.c. BIW + stała dawka MTX 15-25 mg (≥ 10 mg u pacjentów nie tolerujących wyższej dawki) p.o. lub s.c.			1		badaniem.
TEMPO 2004	ETA 25 mg s.c. BIW + PLC p.o. OW	104 tyg. (2 etapy po 52 tyg.)	104 tyg.	I etap: 12 II etap: 7	Wszyscy pacjenci otrzymywali kwas foliowy w dawce 5 mg BIW.	Dawka MTX mogła być zwiększona do 20 mg do 8 tyg. jeżeli pacjent miał obrzęknięte lub bolesne stawy.
	ETA 25 mg s.c. BIW + MTX 7,5–20 mg p.o. OW			I etap: 8 II etap: 8		
	MTX 7,5–20 mg p.o. OW + PLC s.c. BIW			I etap: 16 II etap: 9		
Lan 2004	ETA 25 mg s.c. BIW + MTX w stałej dawce (12,5–20 mg OW)	12 tyg.	12 tyg.	0	Stosowanie NSAID, aspiryny i kortykosteroidów było dozwolone przez cały okres badania, jeżeli dawka była stała.	Niedozwolone było stosowanie: HDCH, SSZ, złota, azatiopryny, cyklofosfamid, minocykliny, mykofenolanu mofetylu i innych DMARD oraz leków będących w trakcie badania.
	PLC s.c. BIW + MTX w stałej dawce (12,5–20 mg OW)			1		
Chen 2006	ETA 25 mg s.c. BIW + DMARD	3 mies.	3 mies.	bd	Leki niebiologiczne, DMARD, GKS (≤ 10 mg prednizolonu) i NSAID musiały być przyjmowane w stałej dawce przez ≥ 4 tyg. przed badaniem oraz w trakcie badania.	x
	DMARD (z wyj. ETA)					
Combe 2006	ETA 25 mg s.c. BIW + PLC p.o. OD	24 tyg.	24 tyg.	bd	Pacjenci mogli przyjmować stałe dawki doustnych kortykosteroidów (w dawce równoważnej ≤ 10 mg/dobę prednizonu), jeden z NSAID, proste leki przeciwbólowe nie mające działania przeciwzapalnego lub aspirynę (≤ 300 mg/dzień).	Pacjenci otrzymujący SSZ przyjmowali lek w dawce, jaka była stosowana przed badaniem.
	ETA 25 mg s.c. BIW + SSZ 2; 2,5 lub 3 g p.o. OD					
	SSZ 2; 2,5 lub 3 g p.o. OD + PLC s.c. BIW					

Tabela 179.
Ocena wiarygodności badań RCT włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Miejsce badania	Rodzaj i podtyp	Sponsor	Opis metody randomizacji	Opis metod zaślepienia	Zaślepienie				Utrata z badania*	Analiza wyników (sk. / bezp.)	Ukrycie kodu alokacji	J
						pacjenci	badacze	ocena wyników	ocena wyników				
RAPID1 2008	wieloośrodkowe	RCT IIA	UCB Inc.	Brak	Brak	tak	tak	tak	x	tak	ITT / mITT ^a	niejasne	3
RAPID2 2009	wieloośrodkowe	RCT IIA	UCB Inc.	Brak	Brak	tak	tak	tak	x	tak	ITT / mITT ^d	niejasne	3
van de Putte 2004	wieloośrodkowe	RCT IIA	Abbott GmbH & Co KG, Abbott Laboratories	Prawidłowa	Prawidłowe	tak	tak	x	x	tak	mITT ^a	prawidłowe	5
Kim 2007	wieloośrodkowe	RCT IIA	Abbott Laboratories	Brak	Brak	tak	tak	x	x	tak	mITT ^a	niejasne	3
ARMADA 2003	wieloośrodkowe	RCT IIA	Abbott Laboratories	Prawidłowa	Brak	tak	tak	x	x	niepełna	mITT ^a	niejasne	3
Keystone 2004	wieloośrodkowe	RCT IIA	Abbott Laboratories	Brak	Brak	tak	tak	tak	x	tak	mITT ^a	niejasne	3
START 2006	wieloośrodkowe	RCT IIA	Abbott Laboratories	Brak	Brak	tak	tak	x	x	tak	mITT ^c / mITT ^a	niejasne	3
CHANGE 2008	wieloośrodkowe	RCT IIA	Abbott Japan Co., Eisai Co.	Brak	Brak	tak	tak	x	x	tak	mITT ^c / mITT ^a	niejasne	3
Chen 2009	jednoośrodkowe	RCT IIA	bd	Brak	Brak	tak	tak	x	x	nie	mITT ^c / mITT ^a	niejasne	2

AUGUST II 2011	wieloośrodkowe	RCT IIA	Merck Serono SA	Prawidłowa	ND	nie	nie	nie	nie	tak	ITT ^b / mITT ^c	prawidłowe	3
Wong 2008	wieloośrodkowe	RCT IIA	Centocor Inc.	Brak	Brak	tak	tak	x	x	tak	ITT ^b	niejasne	3
ATTRACT 1999	wieloośrodkowe	RCT IIA	Centocor Inc.	Prawidłowa	Prawidłowe	tak	tak	tak	x	tak	ITT / mITT ^f	prawidłowe	5
START 2006	wieloośrodkowe	RCT IIA	Centocor Inc.	Prawidłowa	Prawidłowe	tak	tak	tak	x	tak	ITT / mITT ^a	niejasne	4
ATTEST 2008	wieloośrodkowe	RCT IIA	Bristol-Myers Squibb	Brak	Prawidłowe	tak	tak	tak	x	tak	mITT ^a	niejasne	4
Zhang 2006	wieloośrodkowe	RCT IIA	bd	Brak	Brak	tak	tak	x	x	nie	bd	niejasne	2
Abe 2006	wieloośrodkowe	RCT IIA	bd ⁱ	Brak	Brak	tak	tak	x	x	tak	ITT / mITT ^a	niejasne	3
Moreland 1997	wieloośrodkowe	RCT IIA	Immunex	Brak	Prawidłowe	tak	tak	x	x	niepełna	ITT ^b	niejasne	3
Moreland 1999	wieloośrodkowe	RCT IIA	Immunex	Prawidłowa	Prawidłowe	tak	tak	tak	x	tak	mITT ^a	prawidłowe	5
Weinblatt 1999	brak danych	RCT IIA	Immunex	Brak	Prawidłowe	tak	tak	x	x	tak	ITT ^a	niejasne	4
TEMPO 2004	wieloośrodkowe	RCT IIA	Wyeth Research	Prawidłowa	Prawidłowe	tak	tak	tak	x	tak	mITT ^a (mITT ^{c, h}) / mITT ^a	prawidłowe	5
Lan 2004	jednośrodkowe	RCT IIA	Wyeth-Ayerst	Brak	Brak	tak	tak	x	x	tak	mITT ^e / mITT ^a	niejasne	3
Chen 2006	brak danych	RCT IIA	bd	Brak	Brak	x	x	x	x	nie	ITT	niejasne	1

Combe 2006	wieloośrodkowe	RCT IIA	Wyeth Research	Brak	Prawidłowe	tak	tak	x	x	nie	mITTc / mITTa	niejasne	3
-------------------	----------------	---------	----------------	------	------------	-----	-----	---	---	-----	---------------	----------	---

* – i przyczynach tej utraty; a - zmodyfikowana analiza ITT - do analizy włączono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku; b – deklarowana analiza ITT; c – zmodyfikowana analiza ITT, uwzględniono wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i uczestniczyli w co najmniej jednej ocenie wyników leczenia; d – 2 pacjentów z grupy PLC otrzymało CZP i zostało włączonych do grupy CZP 200 mg w analizie bezpieczeństwa; e - zmodyfikowana analiza ITT - uwzględniono wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy uczestniczyli w co najmniej jednej ocenie wyników leczenia; f - dwóch pacjentów randomizowanych do grupy MTX + PLC otrzymało częściową dawkę INF i zostali włączeni do grupy INF w analizie bezpieczeństwa; g – zmodyfikowana analiza ITT – do analizy włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i dla których oznaczono wyniki DAS28 na początku badania oraz co najmniej raz w trakcie trwania badania, h – dla oceny radiograficznej zmian; i – podano jedynie informację, że korzystano z leków wyprodukowanych przez Centocor i dostarczonych przez Tanabe Seiyaku. Pomiary wykonane przez Tanabe Seiyaku za pomocą reagentów dostarczonych przez Centocor.

J – ocena wiarygodności badań w skali Jadad

18.3. Wyniki badania REALISTIC

W wyniku niesystematycznego przeszukania stron towarzystw naukowych odnaleziono doniesienia konferencyjne dotyczące badania REALISTIC, porównującego certolizumab pegol z placebo w populacji mieszanej, tj. obejmującej zarówno pacjentów nie leczonych inhibitorami TNF- α , jak również po nieskuteczności co najmniej jednego inhibitora TNF- α . Badanie to zostało zakończone, ale dotychczas nie opublikowano jego wyników w postaci pełnotekstowej publikacji. Dostępne są jedynie 4 abstrakty konferencyjne dotyczące metodyki oraz wstępnych wyników badań. [97–100]

Ustalono, że badanie zaprojektowane zostało jako randomizowana, podwójnie zaślepiona próba kliniczna, w której efektywność CZP względem placebo oceniano w 12-tygodniowym okresie obserwacji. Pacjentów włączonych do badania (N = 1 063) stratyfikowano ze względu na wcześniejszą terapię TNF- α , jednoczesne przyjmowanie MTX oraz czas trwania choroby. Po okresie randomizacji pacjenci mieli możliwość przejścia do przedłużonej, otwartej fazy badania, w której wszyscy otrzymywali CZP. Nie odnaleziono informacji na temat metod zaślepiania i randomizacji, ukrycia kodu randomizacji oraz przyczyn utraty z badania, co jednak należy tłumaczyć formą publikacji (doniesienia konferencyjne).

Dostępne informacje wskazują, że stosowanie CZP zamiast PLC w populacji mieszanej (I i II linia) istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, remisji choroby mierzonej w skali DAS28 oraz prowadzi do znamiennej statystycznie klinicznej poprawy wg HAQ-DI. Analiza w warstwach wskazała na brak istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR20, ACR50 oraz ACR70 pomiędzy grupą leczoną i nieleczoną wcześniej inhibitorami TNF- α , natomiast wyniki dla parametrów DAS28 oraz HAQ-DI były istotnie statystycznie korzystniejsze w subpopulacji pacjentów nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF- α . Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 180).

Tabela 180.
Wstępne wyniki z badania REALISTIC opracowane na podstawie doniesień konferencyjnych

Badanie (abstrakty)	Populacja	Wyniki: CZP vs PLC ^a				
		PK ^d	Ogółem ^a	I linia	II linia	I vs II
Weinblatt 2010 Pope 2011 Weinblatt (EULAR 2011) Weinblatt (ACR 2011)	<ul style="list-style-type: none"> • aktywna postać RZS • 19-86 (55,1) lat • 37,6% TNF-α + • DAS-28: 5,71 pkt. • HAQ-DI: 1,51 	ACR20	51,1 vs 25,9 ^c	53,5 vs 25,0	47,2 vs 27,5	NS
		ACR50	26,9 vs 13,0	29,6 vs 9,1	21,6 vs 11,3	NS
		ACR70	9,9 vs 2,8	15,4 vs 2,3	9,1 vs 3,8	NS
		DAS28	16,3 vs 5,7	bd	bd	bd
			-1,64 vs -0,79 ^c	-1,73 vs -0,7 ^c	-1,64 vs -1,0 ^c	IS
		HAQ-DI	-0,43 vs -0,2 ^c	-0,45 vs -0,1 ^c	-0,37 vs -0,2 ^c	IS

a) wielkość próby w grupie CZP odpowiednio: 851, 531, 320, w grupie PLC: 212, 12, 80; b) wartości wyrażone jako % pacjentów, u których raportowano punkt końcowy, chyba że podano inaczej; c) wartości przedstawione jako zmiany względem baseline; d) wyniki istotne statystycznie przy $p < 0,001$

18.4. Opracowania wtórne

W wyniku uzupełniającego przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono:

- 19 przeglądów systematycznych dotyczących CZP, ADA, ETA lub INF,
- 2 przeglądy Prescrire dotyczące ADA i ETA,

Do analizy nie włączano przeglądów niesystematycznych, analiz kosztów i ekonomicznych ani analiz wpływu na budżet.

18.4.1. Przeglądy systematyczne

W wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 19 przeglądów systematycznych dotyczących oceny efektywności antagonistów TNF w leczeniu pacjentów z RZS.

Tabela 181.
Przeglądy systematyczne dotyczące antagonistów TNF w terapii RZS

Autor	Oceniana interwencja	Komparatory	Cel przeglądu	Okres obserwacji	Liczba włączonych badań	N	Punkty końcowe	Wnioski autorów
Blumenauer 2002 (The Cochrane Library) [106]	INF + MTX, INF	MTX, PLC	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa INF	do 12 mies.	2 RCT	529	ACR 20/50/70, TJC, SJC, PGA pacjenta i ocena lekarza, ocena bólu przez pacjenta, HAQ, OB, CRP, wynik Sharpa lub wskaźnik Larsena, SF-36, AE, utrata z badania	Terapia INF przez 6 i 12 mies. istotnie zmniejsza aktywność RZS i prawdopodobnie ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. W porównaniu z grupą PLC więcej pacjentów leczonych INF osiągnęło poprawę w wynikach badań radiologicznych. Koniecznym jest jednak przeprowadzenie większych badań o dłuższym okresie obserwacji w celu zidentyfikowania rzadkich AE.

<p>Coyle 2006 (CADTH) [107]</p>	<p>INF + MTX</p>	<p>MTX, PLC</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków oraz analiza ekonomiczna</p>	<p>do 12 mies.</p>	<p>6 RCT (3 INF, 3 ETA)</p>	<p>1484</p>	<p>ACR 20/50/70, SJC, TJC, zmiany radiologiczne, ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta i przez badacza, poziom bólu, jakość życia, HAQ, SF-36, AE</p>	<p>INF i ETA są skutecznymi terapiami w leczeniu RZS, łagodzą objawy choroby oraz zapobiegają zmianom radiologicznym. Terapia INF z MTX jest skuteczniejsza w leczeniu pacjentów nieodpowiadających na terapię DMARD w długotrwałym RZS w porównaniu z monoterapią MTX. Brak badań długookresowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania INF, jednakże obecne dane sugerują, iż INF jest dobrze tolerowany. Terapia ETA jest skuteczniejsza w porównaniu z PLC w leczeniu pacjentów nieodpowiadających na terapię DMARD. Badania krótkookresowe wskazują, iż ETA jest dobrze tolerowany. Brak badań długookresowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ETA.</p>
<p>Lee 2008 [108]</p>	<p>ADA + MTX, ETA + MTX, INF + MTX,</p>	<p>MTX</p>	<p>Ocena skuteczności antagonistów TNF w kombinacji z MTX w porównaniu do monoterapii MTX</p>	<p>50-55 tyg.</p>	<p>3 RCT</p>	<p>1040</p>	<p>ACR 20/50/70, przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności lub AE</p>	<p>Kombinacja antagonistów TNF z MTX jest skuteczniejsza niż monoterapia MTX. Nie zaobserwowano wzrostu częstości występowania AE w terapii kombinowanej. Wyniki porównania pośredniego wskazują na różnice w efektywności i występowaniu AE pomiędzy antagonistami TNF. U pacjentów, u których odpowiedź na DMARD (w tym MTX) była niekompletna, dodanie antagonisty TNF poprawia skuteczność terapii bez istotnego zwiększenia występowania AE.</p>

Bongartz 2006 [109]	ADA, ADA + MTX, ADA + DMARD, INF + MTX	INF + PLC PLC, PLC + MTX, PLC + DMARD	Ocena bezpieczeństwa wybranych interwencji	12-54 tyg.	9 RCT	ADA, INF 3 493, PLC 1 512	nowotwory złośliwe, ciężkie infekcje	Stosowanie antagonistów TNF u pacjentów z RZS zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji oraz zależne od dawki ryzyko nowotworów złośliwych.
Navarro-Sarabia 2006 [110]	ADA + MTX (lub DMARD), ADA	MTX (lub DMARD)+PLC, PLC	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ADA	do 52 tyg.	6 RCT	2 390	ACR 20/50/70, EULAR, DAS28, zmodyfikowany wynik Sharpa, AE, ciężkie AE, wypadnięcie z powodu AE	ADA w kombinacji z MTX lub w monoterapii jest skutecznym i bezpiecznym lekiem w terapii RZS. Koniecznym jest jednak przeprowadzenie długoterminowych badań klinicznych. Wpływ ADA na zmiany radiologiczne u pacjentów z wczesnym RZS wcześniej nieleczonych DMARD wymaga przeprowadzenia kolejnych badań.
Gartlehner 2006 [111]	ADA, ADA + MTX, ETA, ETA + MTX, INF, INF + MTX, ANA, ANA + MTX	PLC	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych	≥12 tyg.	35 badania eksperymentalne, 17 badania obserwacyjne	5 693 (w 17 RCT włączonych do analizy)	ACR 20/50/70, DAS28, zmiany radiologiczne, zdolności czynnościowe, jakość życia, AE, ciężkie infekcje	Porównanie pośrednie wskazuje na brak różnic w skuteczności pomiędzy lekami biologicznymi. ANA jest mniej skuteczna niż antagonisty TNF. Nie wydaje się, by leki biologiczne różniły się istotnie w odniesieniu do tolerancji i bezpieczeństwa w krótkim okresie czasu. Terapia ANA charakteryzuje się wyższym wskaźnikiem AE w miejscu iniekcji.
Hochberg 2003 [112]	ETA + MTX INF + MTX	ADA + MTX INF + MTX	Porównanie pośrednie ADA, ETA i INF w terapii kombinowanej z MTX	≥30 tyg.	4 RCT	1 053	ACR 20/50	W porównaniu pośrednim wykazano, że ADA, ETA, oraz INF w terapii kombinowanej z MTX charakteryzują się podobną skutecznością u pacjentów z aktywnym RZS.

Wiens 2009 [113]	INF + MTX	PLC + MTX	Ocena efektywności klinicznej INF	do 104 tyg.	7 RCT	2100	Zgony, ACR 20/50/70 AE, SAE, nowotwory, infekcje (w tym poważne) AE związane z miejscem podania, wycofanie z powodu braku skuteczności lub AE	INF podawany z MTX jest lekiem skutecznym w leczeniu RZS. Aczkolwiek w miarę wydłużania się okresu stosowania leku jego obserwuje się osłabienie jego działanie terapeutycznego. U pacjentów leczonych INF istotnie częściej zachodziła konieczność wycofania z badania z powodu AE, podczas gdy przypadki wycofania z badania z powodu braku skuteczności występowały znamienne częściej w grupie kontrolnej.
Wiens 2010 [114]	ADA ADA + MTX	PLC PLC + MTX	Ocena efektywności klinicznej ADA	do 104 tyg.	8 RCT	2692	Zgony, ACR 20/50/70, SAE, poważne infekcje, nowotwory, wycofanie z powodu braku skuteczności lub AE	ADA podawany z MTX jest lekiem skutecznym w leczeniu RZS. Aczkolwiek w miarę wydłużania się okresu stosowania leku jego obserwuje się osłabienie jego działanie terapeutycznego. U pacjentów leczonych ADA istotnie częściej obserwowano wystąpienia wycofania z badania z powodu AE, podczas gdy przypadki wycofania z badania z powodu braku skuteczności występowały znamienne częściej w grupie kontrolnej.
Wiens 2009 [115]	ETA ETA + MTX	PLC PLC + MTX	Ocena efektywności klinicznej ETA	do 36 mies.	8 RCT	2385	Zgony, ACR20/50/70, SAE, poważne infekcje, nowotwory, wycofanie z powodu braku skuteczności lub AE	ETA podawany chorym razem z MTX jest lekiem skutecznym w leczeniu RZS. Profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji jest zbliżony. Jedyną istotną różnicę zaobserwowano porównując odsetek pacjentów decydujących się na wycofanie z badania, który był istotnie wyższy w grupie kontrolnej.

Wiens 2010 [116]	ADA ADA + MTX ETA ETA + MTX INF INF + MTX	PLC, PLC + MTX	Ocena efektywności klinicznej ADA, ETA oraz INF	do 36 mies.	21 RCT (8 ADA, 6 ETA, 7 INF)	6503	Zgony, ACR20/50/70, SAE, poważne infekcje, nowotwory, wycofanie z powodu braku skuteczności, wycofanie z powodu AE	W krótkim okresie leczenia zastosowanie ETA oraz ADA wydaje się stanowić najlepszą opcję terapeutyczną. W dłuższym okresie leczenia ADA stanowi najlepszą opcję terapeutyczną. Wyboru leczenia należy dokonać biorąc pod uwagę korzyści kliniczne dla pacjenta.
Kristensen 2011 [117]	CZP+ MTX ABA+ MTX GOL+ MTX RTX+ MTX TCZ + MTX	PLC + MTX	Ocena efektywności ABA, CZP, RTX, TCZ, GOL na podstawie parametru NNT u pacjentów nieodpowiadających na leczenie DMARD	52 tyg.	5 RCT (1 ABA, 1CZP, 1 GOL, 1 RTX, 1 TCZ)	433/219 ABA/PLC 393/199 CZP/PLC 89/89/133 GOL/PLC 124/192/149 RTX/PLC 214/205/204 TCZ/PLC	ACR 50, wycofanie z powodu AE	CZP, ABA oraz TCZ w wyższej dawce w połączeniu z MTX w porównaniu z MTX + PLC mają taką samą skuteczność. W każdym przypadku dla ACR50 uzyskano NNT=4. Dla pozostałych interwencji wartość NNT wynosi 5-6. Nie odnotowano różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami z zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu AE. Wyjątkiem było podanie RTX1,0, gdzie ryzyko wystąpienia wycofania z badania z powodu AE było istotnie wyższe NNH = 32 w porównaniu z grupą kontrolną.
Schmitz 2011 [118]	CZP ADA INF ETA GOL	PLC	Ocena efektywności klinicznej antagonistów TNF α u pacjentów nieodpowiadających na terapię MTX	Do 30 tyg.	16 RCT (3 CZP, 5 ADA, 4 INF, 2 ETA, 2 GOL)	6566	ACR20/50, HAQ	CZP, ADA, ETA, INF oraz GOL są skuteczniejsze w leczeniu RZS w porównaniu z PLC. W porównaniu pośrednim wykazano, iż CZP skuteczniejszy niż ADA, INF, oraz GOL oraz porównywalny z ETA.

Launois 2011 [119]	CZP ADA ETA INF GOL ANA TCZ	PLC	Ocena efektywności klinicznej antagonistów TNF oraz innych typów leków biologicznych u pacjentów niedopowiadających na terapię DMARD (w tym MTX)	bd	19 RCT	3850	ACR20/50/70	<p>W porównaniu pośrednim wykazano, iż CZP, ADA, GOL, TCZ, ANA, ETA, INF są skuteczniejsze w leczeniu RZS w porównaniu z PLC.</p> <p>Największe wartości OR w ocenie ACR20/50/70 obserwowano dla porównania CZP z PLC i były one znacząco wyższe niż OR dla porównania ADA, ANA, GOL, TCZ, ETA oraz INF z PLC.</p>
Turkstra 2011 [120]	ABA, ABA + MTX ANA, ANA + MTX GOL, GOL+ MTX TCZ, TCZ + MTX CZP, CZP + MTX ADA, ADA + MTX ETA, ETA + MTX INF, INF + MTX RTX, RTX + MTX	PLC PLC +MTX	Ocena efektywności klinicznej wybranych leków biologicznych	6 mies.	27 RCT (3 CZP, 4 ADA, 4 ETA, 2 INF, 2 ABA, 1 ANA, 3 GOL, 3 RTX, 4 TCZ, 1 ABA + INF)	11049	ACR20/50/70	<p>W porównaniu pośrednim wykazano, iż CZP oraz ETA są lekami bardziej skutecznymi od innych ocenianych leków biologicznych, podczas gdy ANA wydaje się być mniej skuteczna od pozostałych analizowanych leków biologicznych.</p>

Graudal 2010 [121]	CZP, ADA, ETA, INF (w skojarzeniu z MTX)	PLC + MTX	Ocena wpływu konwencjonalnych DMARD, GKS oraz leków biologicznych na ryzyko progresji radiologicznej	bd	70 RCT	4965	ocena radiologiczna zmian w skali Sharpa	Leczenie konwencjonalnymi DMARD, GKS oraz lekami biologicznymi istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji radiologicznej w okresie 1 roku. Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych różnic dotyczących ryzyka progresji radiologicznej pomiędzy dwoma kombinacjami leczenia tj: z zastosowaniem leków biologicznych oraz MTX w porównaniu z leczeniem z użycie dwóch leków z grupy DMARD oraz GKS stosowanymi na początku leczenia. W dalszym ciągu podtrzymuje się zalecenia dotyczące stosowania leków biologicznych, w przypadku pacjentów opornych na leczenie DMARD.
------------------------------	--	-----------	--	----	--------	------	--	--

<p>Singh 2009 [122]</p>	<p>ADA ABA ANA ETA INF RTX</p>	<p>PLC</p>	<p>Ocena efektywności klinicznej leków biologicznych w tym DMARD</p>	<p>bd</p>	<p>31 RCT (8 ADA, 4 ETA, 4 INF, 5 ANA, 3 RTX, 7 ABA)</p>	<p>5027</p>	<p>ACR50, wycofanie z powodu AE</p>	<p>W porównaniu bezpośrednim wykazano, iż leki biologiczne z wyjątkiem ANA są lekami skutecznymi w leczeniu RZS (ACR50) w porównaniu z grupą kontrolną. Profil bezpieczeństwa ABA, ETA, RTX był porównywalny z grupą kontrolną, podczas gdy podanie pozostałych leków biologicznych wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia wycofania z powodu AE z grupie badanej w porównaniu z kontrolną. ANA wydaje się być lekiem o mniej skutecznym w porównaniu innymi lekami biologicznymi, jednakże różnice istotne statystycznie obserwowano wyłącznie w porównaniu z ADA oraz ETA. U pacjentów leczonych ADA, ANA częstość występowania wycofania z badania z powodu AE była wyższa w porównaniu z ETA.</p>
------------------------------------	--	------------	--	-----------	--	-------------	-------------------------------------	--

<p>Nam 2010 [123]</p>	<p>CZP, CZP + MTX ABA, ABA + MTX ADA, ADA + MTX ANA, ANA + MTX ETA, ETA + MTX INF, ANF + MTX GOL, GOL + MTX RTX, RTX + MTX TCZ, TCZ + MTX</p>	<p>PLC PLC + MTX</p>	<p>Ocena efektywności klinicznej leków biologicznych w tym DMARD</p>	<p>26 tyg.</p>	<p>87 pełnych tekstów 40 abstraktów</p>	<p>bd</p>	<p>ACR20/50/70, infekcje, nowotwory, choroby płuc</p>	<p>W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych MTX, zastosowanie terapii z udziałem leków biologicznych (INF, ETA, ADA, GOL, ABA) przynosi korzyść kliniczną w postaci redukcji objawów związanych z chorobą. W populacji pacjentów opornych na DMARD w tym MTX podanie leków biologicznych związane jest z istotną redukcją objawów choroby, z zaznaczeniem iż podanie ANA jest lekiem najmniej skutecznym. W subpopulacji pacjentów opornych na leczenie antagonistami TNF wykazano, iż podanie ABA, ANA, GOL, RTX, TCZ przynosi korzyść kliniczną w tej grupie pacjentów. Połączenie leków biologicznych z MTX jest bardziej skuteczne niż podanie samego leku biologicznego. Zastosowanie antagonistów TNF związane jest z ryzykiem wystąpienia poważnych infekcji bakteryjnych zraszcza w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia.</p>
<p>Ruiz-Garcia 2011 [101]</p>	<p>CZP + MTX, CZP</p>	<p>PLC + MTX, PLC</p>	<p>Ocena efektywności klinicznej certolizumabu pegol w terapii RZS</p>	<p>12–52 tyg.</p>	<p>5 RCT</p>	<p>2394 (2094)^a</p>	<p>ACR20/50/70, DAS28, HAQ, mTSS, AE, SAE, nowotwory, infekcje</p>	<p>Wykazano, że certolizumab pegol stosowany zamiast placebo jest istotnie statystycznie skuteczniejszy w odniesieniu do ACR50, DAS28 oraz HAQ. Powoduje jednak znamieny statystyczny wzrost ryzyka A[101]Es, SAEs oraz infekcji.</p>

a-populacja do oceny bezpieczeństwa

18.4.2. Przeglądy Prescrire

W wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 2 przeglądy opracowane przez Prescrire dotyczące oceny efektywności adalimumabu i etanerceptu w leczeniu pacjentów z RZS.

Tabela 182.
Przeglądy Prescrire

Rok	Oceniane interwencje	Wnioski
2003 [24]	ETA vs PLC; ETA vs INF; ETA vs MTX	<p>Lek oceniono jako „nothing new” („nic nowego”) w terapii I linii RZS oraz jako „possibly helpful” („może być przydatny”) w terapii II linii RZS. ETA jest nieznacznie lepszą opcją w leczeniu RZS niż INF.</p> <p>Dawka ETA 25 mg EOW jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna niż dawka ETA 10 mg OW.</p> <p>Po 6 miesiącach leczenia wykazano, że ETA jest istotnie skuteczniejszy niż PLC. W kombinacji z MTX, ETA jest bardziej skuteczny niż w monoterapii MTX (po uprzednim braku odpowiedniej odpowiedzi na leczenie MTX).</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na MTX oraz w odróżnieniu od INF, ETA może być podawany w monoterapii.</p> <p>U pacjentów z nowo zdiagnozowanym RZS ETA działa szybciej niż MTX. U pacjentów leczonych ETA zaobserwowano także mniej AE w stosunku do pacjentów leczonych MTX (z wyjątkiem AE w miejscu iniekcji odnotowywanych częściej w grupie ETA).</p> <p>ETA pozostaje lekiem stosowanym głównie w terapii II linii.</p>
2004 [25]	ADA vs PLC ADA vs inni antagoniści TNF	<p>Lek oceniono jako „nothing new” („nic nowego”).</p> <p>Adalimumab w porównaniu z placebo charakteryzuje się niewielką skutecznością. Najlepsze rezultaty odnotowuje się w terapii kombinowanej adalimumabu z metotreksatem. Korzystny efekt działania ADA jest podobny do działania innych antagonistów TNF. Natomiast ADA oraz ETA i INF są bardziej skuteczne od anakinry.</p> <p>Stosowanie ADA w przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach terapii jest bezcelowe. Długoterminowa terapia niesie ze sobą ryzyko m.in.: rozwoju chorób nowotworowych, zaburzeń o podłożu autoimmunologicznym lub pogorszenia choroby demielinizacyjnej.</p> <p>U pacjentów poddanych terapii ADA odnotowuje się wiele AE związanych z immunosupresyjnym działaniem leku. Infekcje oportunistyczne i przypadki gruźlicy obserwuje się nawet po krótkim okresie leczenia.</p> <p>Leczenie RZS lepiej jest rozpocząć od ETA.</p>

18.4.3. Wnioski z opracowań wtórnych

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych, które zostały opisane w rozdziale 18.4.1 stwierdza się że:

- certolizumab pegol, adalimumab, etanercept i infliksimab w porównaniu z placebo, w monoterapii lub terapii dodanej do metotreksatu w sposób istotny statystycznie zwiększają odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ACR20, ACR50, ACR70), poprawiają kontrolę objawów, funkcjonowanie fizyczne i spowalniają zmiany radiologiczne w stawach,

- leki z grupy antagonistów TNF charakteryzują się akceptowalnym poziomem bezpieczeństwa, chociaż prawdopodobnie zwiększają ryzyko występowania niektórych ciężkich działań niepożądanych takich jak infekcje
- brak badań RCT porównujących bezpośrednio leki z grupy antagonistów TNF (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept i infliksimab),
- leki biologiczne podawane w ramach w terapii skojarzonej z MTX są skuteczniejsze niż monoterapia z ich zastosowaniem

18.5. Przyczyny wykluczenia badań z analizy klinicznej

Tabela 183.
Zestawienie badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczyną wykluczenia

Badanie	Przyczyna wykluczenia	Badanie	Przyczyna wykluczenia
Aaltonen 2011 [124]	Abstrakt	Kume 2011 [125]	Niezgodna interwencja – tocilizumab
ACR 2002 [126]	Wytyczne	Kuriya 2009 [127]	Abstrakt
Aletaha 2007 [128]	Niezgodny cel badania – ocena korelacji między poziomem aktywności RZS a stopniem odpowiedzi na leczenie	Kuriya 2010 [129]	Abstrakt
Aletaha 2009 [130]	Niezgodna populacja – pacjenci MTX-naiwni	Landewe 2006 [131]	Niezgodny cel badania
Alfonso 2010 [132]	Abstrakt	Landewe 2011 [133]	Abstrakt
Alonso-Ruiz 2008 [134]	Niezgodna populacja – mieszana, MTX-naiwna i leczona wcześniej	Le 2006 [135]	Przegląd niesystematyczny
Anis 2009 [136]	Niezgodna populacja – pacjenci MTX-naiwni	Lebmeier 2010 [137]	Abstrakt
Antoni 1999 [138]	Niezgodna metodyka – analiza śródkresowa, brak kompletnych wyników	Lednigham 2005 [139]	Wytyczne
ARA 2009 [140]	Wytyczne	Leombruno 2009 [141]	Editorial
Ariza-Ariza 2007 [142]	Przegląd niesystematyczny	Lisbona 2008 [143]	Niezgodna metodyka – ETA vs PLC; ocena leczenia po 6 tygodniach okresu obserwacji
Audrey 2010 [144]	Abstrakt	Lukas 2009 [145]	Niezgodny cel badania – ocena powtarzalności wyników
Autio 2006 [146]	Niezgodna interwencja – INF 5 mg/kg vs PLC (dawka INF inna niż zalecana w leczeniu RZS)	Luong 2000 [147]	Przegląd niesystematyczny
Bang 2004 [148]	Przegląd niesystematyczny	Luqmani 2009 [149]	Wytyczne
Barnes 2007 [150]	Przegląd niesystematyczny	Lutt 2008 [151]	Przegląd niesystematyczny
Bathon 2000 [152]	Niezgodna metodyka – ETA vs MTX	Ma 2010 [153]	Niezgodna metodyka – brak ocenianych punktów końcowych
Bathon 2003 [154]	Niezgodna metodyka – ETA vs MTX	Ma 2010a [155]	Niezgodna populacja – brak informacji czy pacjenci, u których MTX nieskuteczny
Bejarano 2008 [156]	Niezgodna populacja – pacjenci MTX-naiwni	Maini 1998 [157]	Niezgodna interwencja – INF ± MTX vs PLC + MTX (schemat podania INF inny niż zalecany w leczeniu RZS)
Bejarano 2010 [158]	Niezgodna populacja – pacjenci DMARD-naiwni	Maini 2004 [159]	Niezgodna metodyka – przedłużenie badania, do którego włączano m.in. pacjentów, którzy nie ukończyli I fazy badania i mieli przerwę w leczeniu

Badanie	Przyczyna wykluczenia	Badanie	Przyczyna wykluczenia
Benedict 2010 [160]	Abstrakt	Malottki 2011 [161]	Niezgodna populacja – pacjenci, u których zawiodła terapia agonistą TNF
Bennett 2005 [162]	Niezgodna metodyka – badanie obserwacyjne	Marcora 2006 [163]	Niezgodna metodyka –ETA vs MTX
Bergman 2010 [164]	Niezgodna interwencja	Markenson 2011 [165]	Niezgodny cel badania – ocena stosowania się pacjentów do zaleceń
Bertele 2007 [166]	Przegląd niesystematyczny	Mok 2005 [167]	Wytyczne
Berthelot 2007 [168]	Niezgodna metodyka – badanie obserwacyjne	Moreland 2002 [169]	Niezgodna metodyka – Brak analizowanych punktów końcowych
Blumenauer 2003 [170]	Niezgodna populacja– mieszana, MTX-naiwna i leczona wcześniej	Morris 2010 [171]	Abstrakt
Bojke 2009 [172]	Abstrakt	Nahar 2003 [173]	Przegląd niesystematyczny
Bojke 2010 [174]	Abstrakt	Navarro-Sarabia 2005 [175]	Niezgodna populacja – mieszana, MTX-naiwna i leczona wcześniej
Bongartz 2009 [176]	Niezgodna populacja – mieszana, MTX-naiwna i leczona wcześniej	Neira 2006 [177]	Publikacja w języku hiszpańskim
Breedveld 2004 [178]	Niezgodna metodyka – analiza podgrupy pacjentów	NICE 2007 [179]	Wytyczne
Breedveld 2005 [180]	Niezgodny cel badania	NICE 2007a [181]	Wytyczne
Breedveld 2006 [182]	Niezgodna populacja – pacjenci MTX-naiwni	NICE 2007b [183]	Wytyczne
Brezinschek 2008 [184]	Przegląd niesystematyczny	NICE 2008 [185]	Wytyczne
Buch 2007 [186]	Niezgodna metodyka – Badanie obserwacyjne	NICE 2010 [187]	Wytyczne
Callegari 2006 [188]	List	Nishio 2009 [189]	Niezgodny cel badania – ocena farmakokinetyki
Carmona 2007 [190]	Niezgodny cel przeglądu	Nixon 2007 [191]	Niezgodna populacja – mieszana, MTX-naiwna i leczona wcześniej
Castelo-Soccio 2009 [192]	Przegląd niesystematyczny	Nurmohamed 2005 [193]	Przegląd niesystematyczny
Chen 2006 [194]	Niezgodna populacja – mieszana, MTX-naiwna i leczona wcześniej	Okada 2006 [195]	List
Choy 2002 [196]	Niezgodna interwencja – CTZ w dawce niezgodnej z zarejestrowaną Uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa	Pangan 2009 [197]	Abstrakt
Cifaldi 2009 [198]	Abstrakt	Pangan 2009a [199]	Abstrakt
Cividino 2009 [200]	Abstrakt	Pavelka 2009 [201]	Niezgodna metodyka – INF 3 mg/kg vs INF 5 mg/kg
Combe 2007 [202]	Wytyczne	Pedersen 2006 [203]	Publikacja w języku szwedzkim

Badanie	Przyczyna wykluczenia	Badanie	Przyczyna wykluczenia
Combe 2009 [204]	Abstrakt	Pentek 2010 [205]	Abstrakt
Combe 2010 [206]	Abstrakt	Perkins 1998 [207]	Niezgodna interwencja – INF 5, 10 lub 20 mg/kg vs PLC (dawki INF inne niż zalecana w leczeniu RZS)
Costenbader 2006 [208]	List	Pichon 2006 [209]	Publikacja w języku hiszpańskim
Culy 2002 [210]	Przegląd niesystematyczny	Pincus 2011 [211]	Niezgodny cel badania – porównanie skal oceny
Cuomo 2006 [212]	Publikacja w języku włoskim	Pope 2009 [213]	Abstrakt
Curtis 2009 [214]	Abstrakt	Pope 2009a [215]	Abstrakt
Curtis 2011 [216]	Niezgodna interwencja – dawkowanie niezgodne ze wskazaniem	Pope 2009b [217]	Abstrakt
Cvetkovic 2006 [218]	Przegląd niesystematyczny	Pope 2011 [98]	Abstrakt
Den Broeder 2002 [219]	Niezgodna metodyka – ADA vs PLC; badanie farmakokinetyczne z 29-dniowym okresem obserwacji	Prescire 2003 [220]	Przegląd niesystematyczny
Dhillon 2007 [221]	Przegląd niesystematyczny	Prescire 2004 [222]	Przegląd niesystematyczny
Donahue 2008 [223]	Niezgodna populacja – mieszana, MTX-naïwna i leczona wcześniej	Pruhs 2009 [224]	Abstrakt
Doyle 2009 [225]	Niezgodna metodyka – łączna analiza wyników z 3 RCT	Quinn 2005 [226]	Niezgodna populacja – pacjenci DMARD-naïwni
Du Pan 2007 [227]	Niezgodna populacja – brak informacji czy pacjenci, u których MTX nieskuteczny	Rahman 2007 [228]	Niezgodna metodyka – analiza podgrupy pacjentów
Durez 2004 [229]	Niezgodna metodyka – INF vs MP	Rahman 2011 [230]	Niezgodny cel badania – ocena stanu wyjściowego pacjentów w badaniach RCT
Durez 2007 [231]	Niezgodna populacja – pacjenci MTX-naïwni	Ramiro 2011 [232]	Niezgodny cel przeglądu – terapia kombinowana w leczeniu bólu
Elliott 1994 [233]	Niezgodna interwencja – INF 1 lub 10 mg/kg vs PLC (podanie pojedynczej infuzji i ocena po 4 tygodniach); dawki INF inne niż zalecana w leczeniu RZS	Rau 2002 [234]	Przegląd niesystematyczny
Emery 2008 [235]	Niezgodna populacja – pacjenci MTX-naïwni	Rau 2004 [236]	Niezgodna interwencja – Badanie I fazy; ADA s.c. vs ADA i.v. vs PLC (dawka ADA inna niż zalecana w leczeniu RZS)
Emery 2009 [237]	Abstrakt	Reino [238]	Niezgodna metodyka – język hiszpański
Emery 2009a [239]	Niezgodna metodyka – analiza w podgrupach	Reneses 2001 [240]	Publikacja w języku hiszpańskim
Emery 2009b [241]	Abstrakt	Russell 2009 [242]	Abstrakt
Emery 2010 [243]	Niezgodna populacja – pacjenci MTX-naïwni	Saag 2008 [244]	Wytyczne

Badanie	Przyczyna wykluczenia	Badanie	Przyczyna wykluczenia
Engvall 2010 [245]	Niezgodna metodyka – brak ocenianych porównań interwencji	Salliot 2011 [246]	Niezgodna metodyka
Fan 2007 [247]	Przegląd niesystematyczny	Sarzi-Puttini 2005 [248]	Przegląd niesystematyczny
Farahani 2005 [249]	Przegląd niesystematyczny	Schlesselman 2008 [250]	Przegląd niesystematyczny
Fautrel 2007 [251]	Wytyczne	SIGN 2000 [252]	Wytyczne
Ferraccioli 2002 [253]	Niezgodna metodyka – analiza podgrupy pacjentów	Singh 2009 [122]	Abstrakt
Filipowicz-Sosnowska 2006 [254]	Przegląd niesystematyczny	Singh 2010 [255]	Abstrakt
Fleischmann 2009 [96]	Niezgodna interwencja – CTZ w dawce niezgodnej z zarejestrowaną Uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa	Singh 2010a [256]	Abstrakt
Fleischmann 2009 [257]	Abstrakt	Singh 2011 [258]	Abstrakt
Fleischmann 2010 [259]	Przegląd niesystematyczny	Smeets 2003 [260]	Niezgodny cel badania – Badanie RCT; ocena wskaźników biochemicznych na podstawie biopsji błony maziowej przed i 48 godzin po podaniu INF lub PLC
Fleischmann 2010a [261]	Abstrakt	Smolen 2005 [262]	Niezgodna metodyka – analiza podgrupy pacjentów
Fleischmann 2011 [263]	Niezgodna metodyka – tofaktinib vs ADA	Smolen 2006 [264]	Niezgodna interwencja – INF w dawce niezgodnej z zarejestrowaną
Fleischmann 2011a [265]	Abstrakt	Smolen 2006a [266]	Niezgodna interwencja – INF w dawce niezgodnej z zarejestrowaną
Flendrie 2007 [267]	Niezgodna metodyka – badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Smolen 2008 [268]	Niezgodna interwencja – INF w dawce niezgodnej z zarejestrowaną
Furst 2003 [269]	Niezgodna populacja – mieszana, MTX-naiwna i leczona wcześniej	Smolen 2009 [270]	Niezgodna interwencja – INF w dawce niezgodnej z zarejestrowaną
Gallego-Galisteo 2011 [271]	Przegląd niesystematyczny	Smolen 2009 [272]	Abstrakt
Genovese 2002 [273]	Niezgodna metodyka – ETA vs MTX	Smolen 2009a [274]	Abstrakt
Genovese 2005 [275]	Niezgodna metodyka – ETA vs MTX	Smolen 2010 [276]	Abstrakt
Genta 2006 [277]	Niezgodna metodyka – badanie obserwacyjne	Smolen 2011 [278]	Abstrakt
Gibofsky 2011 [279]	Niezgodna metodyka – dane pochodzące z rejestru	Smolen 2011a [280]	Abstrakt
Goldman 2006 [281]	Niezgodny cel badania – ocena zmodyfikowanej skali ACR20	Soubrier 2009 [282]	Niezgodna populacja – pacjenci MTX-naiwni
Gonzalez-Gay 2011 [283]	List	St Clair 2002 [284]	Niezgodny cel badania

Badanie	Przyczyna wykluczenia	Badanie	Przyczyna wykluczenia
Guler-Yuksel 2010 [285]	Niezgodny cel badania	St Clair 2004 [286]	Niezgodna interwencja – INF w dawce niezgodnej z zarejestrowaną
Hammond 2009 [287]	Abstrakt	Statkute 2010 [288]	Przegląd niesystematyczny
Haraoui 2004 [289]	Niezgodna metodyka – badanie obserwacyjne	Strand 2009 [290]	Abstrakt
Haraoui 2010 [291]	Abstrakt	Strand 2010 [292]	Abstrakt
Haraoui 2011 [293]	Abstrakt	Strand 2011 [294]	Niezgodna populacja – brak informacji czy pacjenci, u których MTX nieskuteczny
Haraoui 2011a [295]	Niezgodny cel przeglądu	Strand 2011a [296]	Abstrakt
Haraoui 2011b [297]	Abstrakt	Suarez-Almazor 2007 [298]	Niezgodna populacja – mieszana, MTX-naiwna i leczona wcześniej
Haugeberg 2009 [299]	Niezgodna populacja – pacjenci DMARD-naiwni	Taylor 2004 [300]	Niezgodna interwencja – INF 5 mg/kg vs PLC (dawka INF inna niż zalecana w leczeniu RZS)
Hazes 2010 [301]	Niezgodna metodyka – łączna analiza wyników dla 2 grup pacjentów	Taylor 2006 [302]	Niezgodna interwencja – INF 5 mg/kg vs PLC (dawka INF inna niż zalecana w leczeniu RZS)
Hochberg 2005 [303]	Przegląd niesystematyczny	Taylor 2009 [304]	Abstrakt
Hochman 2006 [305]	List	Tłustowicz 2008 [306]	Wytyczne
Hoff 2009 [307]	Niezgodna metodyka – brak ocenianych punktów końcowych	Tracey 2008 [308]	Przegląd niesystematyczny
Hoff 2011 [309]	Niezgodna metodyka – brak ocenianych punktów końcowych	Turkstra 2011 [102]	Niezgodna populacja – mieszana, MTX-naiwna i leczona wcześniej
Hu 2009 [310]	Niezgodna metodyka – ETA vs MTX	Van de Putte 2003 [311]	Niezgodna interwencja – ADA 20, 40 lub 80 mg OW vs PLC (dawki ADA inne niż zalecana w leczeniu RZS)
Jamal 2009 [312]	Niezgodny cel badania	Van Der Heijde 2005 [313]	Niezgodny cel badania
Jarvis 1999 [314]	Przegląd niesystematyczny	Van Der Heijde 2008 [315]	Niezgodny cel badania
Jobanputra 2002 [316]	Niezgodna interwencja – dawki niezgodne z zarejestrowanymi	Van Der Heijde 2008a [317]	Niezgodna metodyka – jednoramienne przedłużenie badania
Kaplan 2005 [318]	Niezgodna populacja – mieszana, MTX-naiwna i leczona wcześniej	Van Der Heijde 2008b [319]	Niezgodna metodyka – jednoramienne przedłużenie badania
Kavanaugh 2000 [320]	Niezgodna interwencja – INF 5, 10 lub 20 mg/kg vs PLC (dawki INF inne niż zalecana w leczeniu RZS)	Van Der Heijde 2009 [321]	Abstrakt
Kavanaugh 2008 [322]	Niezgodna metodyka – analiza podgrupy pacjentów	Van Der Heijde 2009a [323]	Abstrakt
Kavanaugh 2010 [324]	Abstrakt	Van Der Heijde 2010a [325]	Niezgodna populacja – pacjenci MTX-naiwni
Keating 2002 [326]	Przegląd niesystematyczny	Van Der Heijde 2010b [327]	Abstrakt

Badanie	Przyczyna wykluczenia	Badanie	Przyczyna wykluczenia
Kekow 2009 [328]	Nie zgodna populacja – pacjenci MTX-naiwni	Van Der Heijde 2011 [329]	Abstrakt
Kekow 2011 [330]	Nie zgodna populacja – analiza w podgrupach	Van Der Heijde 2011a [331]	Abstrakt
Keystone 2004 [332]	Nie zgodna metodyka – ETA vs PLC; okres obserwacji w fazie z placebo wynosił 8 tygodni	van der Kooij 2009 [333]	Nie zgodna metodyka – porównanie INF + MTX vs DMARD
Keystone 2009 [334]	Abstrakt	van der Kooij 2009a [335]	Nie zgodna metodyka – porównanie INF + MTX vs DMARD
Keystone 2009a [336]	Abstrakt	van der Kooij 2009b [337]	Nie zgodna metodyka – analiza post-hoc
Keystone 2009b [338]	Abstrakt	Van Vollenhoven 2003 [339]	Nie zgodna metodyka – Badanie obserwacyjne
Keystone 2009c [340]	Abstrakt	van Vollenhoven 2011 [341]	Nie zgodna metodyka – analiza post-hoc
Keystone 2010 [342]	Abstrakt	Venkateshan 2009 [343]	Nie zgodna interwencja – wspólne wyniki dla grupy antagonistów TNF uwzględniających inne leki oprócz komparatorów
Keystone 2010a [344]	Abstrakt	Visser 2010 [345]	Nie zgodna metodyka – analiza post-hoc
Keystone 2010b [346]	Abstrakt	Visvanathan 2006 [347]	Nie zgodna interwencja – INF w dawce niezgodnej z zarejestrowaną
Keystone 2011 [348]	Abstrakt	Visvanathan 2007 [349]	Nie zgodna interwencja – INF w dawce niezgodnej z zarejestrowaną
Keystone 2011a [350]	Abstrakt	Wallenstein 2009 [351]	Abstrakt
Keystone 2011b [352]	Nie zgodna metodyka – analiza post-hoc	Wei 2006 [353]	Przegląd niesystematyczny
Keystone 2011c [354]	Nie zgodna metodyka – badanie obserwacyjne	Weinblatt [97]	Poster
Keystone 2011d [355]	Nie zgodna interwencja – P2X ₇	Weinblatt 2006 [356]	Nie zgodna metodyka – jednoramienne przedłużenie badania
Kim 2010 [357]	Abstrakt	Weinblatt 2008 [358]	Nie zgodna metodyka – ETA 50 mg BIW vs ETA 50 mg OW
Kim 2011 [359]	Abstrakt	Weinblatt 2009 [360]	Abstrakt
Kimel 2008 [361]	Nie zgodna populacja – pacjenci MTX-naiwni	Weinblatt 2010 [362]	Abstrakt
Klarenbeek 2010 [363]	Nie zgodna metodyka – porównanie INF + MTX vs DMARD	Weinblatt 2010a [364]	Nie zgodna metodyka – badanie jednoramienne
Klarenbeek 2011 [365]	Nie zgodna metodyka – porównanie INF + MTX vs DMARD	Weisman 2003 [366]	Nie zgodna interwencja – Badanie I fazy; ADA vs PLC (dawki ADA inne niż zalecana w leczeniu RZS)
Klareskog 2011 [367]	Nie zgodna metodyka – łączna analiza wyników z 2 RCT	Weisman 2007 [368]	Nie zgodna populacja – brak informacji dot. skuteczności wcześniejszej terapii
Koike 2007 [369]	Wytyczne	Wijbrandts 2009 [370]	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej

Badanie	Przyczyna wykluczenia	Badanie	Przyczyna wykluczenia
Kolarz 2007 [371]	Przegląd niesystematyczny	Wong 2009 [372]	Niezgodna metodyka – analiza post-hoc
Kosinski 2002 [373]	Niezgodna metodyka – ETA vs MTX	Yang 2011 [374]	Publikacja w języku chińskim
Kremer 2003 [375]	Niezgodna metodyka – jednoramiennie przedłużenie badania	Zink 2006 [376]	Niezgodna metodyka – badanie obserwacyjne
Kristensen 2007 [377]	Niezgodna populacja – mieszana, MTX-naiwna i leczona wcześniej	Zintzaras 2008 [378]	Niezgodna populacja – mieszana, MTX-naiwna i leczona wcześniej
Kucharz 2010 [379]	Abstrakt	-	

18.6. Badania w toku

Tabela 184.
Wyniki wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov dla certolizumabu pegol

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Leczenie	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
A Phase IIIb Open-Label Run-in and Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Certolizumab Pegol Administered Concomitantly With Stable-Dose Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (NCT00580840)	Interwencyjne, RCT, podwójnie zaślepione	Zakończone	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym	617	Certolizumab pegol w dawce 200 mg lub 400 mg + MTX / PLC + MTX	Grudzień 2007 / marzec 2011
A Phase IIIB, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Certolizumab Pegol, Administered With DMARDs, in Patients With Low to Moderate Disease Activity Rheumatoid Arthritis (NCT00674362)	Interwencyjne, RCT, podwójnie zaślepione	Zakończone	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym, stopień zaawansowania: niski do umiarkowanego	194	Certolizumabu pegol w dawce 200 mg / PLC	Czerwiec 2008 / grudzień 2010
A Phase IIIb, Multicenter Study With a 12-Week Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Period Followed by an Open-Label, Extension Phase to Evaluate the Safety and Efficacy of Certolizumab Pegol Administered to Patients With Active Rheumatoid Arthritis (NCT00717236)	Interwencyjne, RCT, podwójnie zaślepione	Zakończone (dostępne wyniki)	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym	1063	Certolizumab pegol w dawce 400 mg, a następnie 200 mg / PLC	Lipiec 2008 / marzec 2011

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Leczenie	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial to Assess the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of CDP870 Without Coadministration of Methotrexate (MTX) in Japanese Active Rheumatoid Arthritis (RA) Patients in Whom MTX Cannot be Administrated (NCT00791921)	Interwencyjne, RCT, podwójnie zaślepione	Zakończone	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym (Japończycy)	200	Certolizumab pegol w dawce 400 mg, a następnie 200 mg / PLC	Listopad 2008 / styczeń 2010
A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Efficacy, Pharmacokinetics and Safety of CDP870 as Add-on Medication to Methotrexate (MTX) in Japanese Active Rheumatoid Arthritis (RA) Patients Who Have an Incomplete Response to MTX (NCT00791999)	Interwencyjne, RCT, podwójnie zaślepione	Zakończone	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym (Japończycy)	300	Certolizumab pegol w dawce 100 mg, 200 mg lub 400 mg + MTX / PLC + MTX	Listopad 2008 / styczeń 2011
A Phase III Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group 24-Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Two Dose Regimens of Liquid Certolizumab Pegol as Additional Medication to Methotrexate in the Treatment of Signs and Symptoms of Rheumatoid Arthritis and in Prevention of Joint Damage in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Incomplete Response to Methotrexate (NCT00160602)	Interwencyjne, RCT, podwójnie zaślepione	Zakończone	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym	590	Certolizumab pegol + MTX / PLC+ MTX	Czerwiec 2005 / wrzesień 2006

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Leczenie	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
A Multicenter, Open-label, Long-term Safety Study of CDP870 to Evaluate the Safety and Efficacy of CDP870 Administered Without Coadministration of Methotrexate (MTX) Over the Long Term in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Transferred From the Efficacy Confirmatory Study (Study 275-08-003) (NCT00850343)	Interwencyjne, RCT, otwarta próba	W toku	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym (Japończycy), pacjenci z badania NCT00791921	130	Certolizumab pegol w dawce 200 mg/q14d / certolizumab pegol w dawce 400 mg/q1m	Marzec 2009 / grudzień 2011
A Multicenter, Open-label, Long-term Safety Study of CDP870 to Evaluate the Safety and Efficacy of CDP870 Administered in Combination With Methotrexate (MTX) Over the Long Term in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Transferred From the Efficacy Confirmatory Study (Study 275-08-001) (NCT00851318)	Interwencyjne, RCT, otwarta próba	W toku	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym (Japończycy), pacjenci z badania NCT00791999	222	Certolizumab pegol w dawce 200 mg/q14d + MTX/ certolizumab pegol w dawce 400 mg/q1m + MTX	Marzec 2009 / grudzień 2011
A Phase III Multicentre, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel Group 52-week Study to Assess the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Lyophilised CDP870 as Additional Medication to Methotrexate in the Treatment of Signs and Symptoms and Preventing Structural Damage in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Incomplete Response to Methotrexate (NCT00152386)	Interwencyjne, RCT, podwójnie zaślepienie	Zakończone	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym	950	Certolizumab pegol / PLC	Luty 2005 / październik 2006
A Phase III Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, 24-week Study to Assess the Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol as Additional Medication to MTX in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Incomplete Response to Methotrexate (NCT00993317)	Interwencyjne, RCT, podwójnie zaślepienie	Zakończone	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym	126	Certolizumab pegol w dawce 200 mg + MTX / PLC + MTX	Październik 2009 / styczeń 2011

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Leczenie	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of CDP870 in Early MTX-naive Rheumatoid Arthritis Patients With Poor Prognosis (NCT01451203)	Interwencyjne, RCT, podwójnie zaślepione	Rekrutacja	Aktywne RZS	300	Certolizumab pegol w dawce 400 mg, a następnie 200 mg + MTX / PLC + MTX	Październik 2011 / czerwiec 2014
A Phase 4, Randomized, Single-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Immunogenicity of Pneumococcal and Influenza Vaccines in Adult Subjects With Rheumatoid Arthritis Receiving Certolizumab Pegol or Placebo (NCT00993668)	Interwencyjne, RCT, pojedynczo zaślepione	Zakończone (dostępne wyniki)	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym	224	Certolizumab pegol w dawce 200 mg / PLC	Wrzesień 2009 / luty 2011
Efficacy and Safety of CDP870 400 mg in Combination With Methotrexate Compared to Methotrexate Alone in the Treatment of the Signs and Symptoms of Patients With Rheumatoid Arthritis Who Are Partial Responders to Methotrexate (NCT00544154)	Interwencyjne, RCT, podwójnie zaślepione	Zakończone	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym	247	Certolizumab pegol w dawce 400 mg + MTX / PLC + MTX	Październik 2002 / styczeń 2004
Efficacy and Safety of CDP870 400 mg Subcutaneously Versus Placebo in the Treatment of the Signs and Symptoms of Patients With Rheumatoid Arthritis Who Have Previously Failed at Least One DMARD (NCT00548834)	Interwencyjne, RCT, podwójnie zaślepione	Zakończone	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym	220	Certolizumab pegol w dawce 400 mg / PLC	Czerwiec 2003 / lipiec 2004
Can TNF-Alpha Incomplete Secondary Responders Attain a Safe and Efficacious Response By Switching to Certolizumab Pegol (Cimzia)? A Phase IV, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Twelve-Week Study Followed by a 12-Week Open-Label Phase (NCT01147341)	Interwencyjne, RCT, podwójnie zaślepione	W toku	Aktywne RZS	102	Certolizumab pegol w dawce 200 mg / PLC	Lipiec 2010 / grudzień 2011

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Leczenie	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
A 16-week Double-blind, Placebo-controlled (for Initial 2 Weeks) Randomized Period, Followed by a 24-week Open-label Extension to Assess Magnetic Resonance Image (MRI) - Verified Early Response to Certolizumab Pegol in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis (RA) (NCT01235598)	Interwencyjne, RCT, podwójnie zaślepienie	Rekrutacja	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym	36	Certolizumab pegol w dawce 400 mg, a następnie 200 mg / PLC	Grudzień 2010 / kwiecień 2013

Tabela 185.

Badania w toku dla zarejestrowanej dawki adalimumabu

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
A Study of Adalimumab in Adult Japanese Subjects With Rheumatoid Arthritis (NCT00647491)	Zakończone	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym (populacja japońska) po niepowodzeniu ≥ 1 DMARD	352	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności ADA 20, 40 lub 80 mg co 2 tyg. vs PLC	Luty 2004 / kwiecień 2005
Study of Atacicept in Anti-TNFα-naïve Patients With Moderate to Severely Active Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate (NCT00595413)	Zakończone	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym pomimo leczenia MTX w dawce ≥ 15 mg/tydz. przez > 3 mies.	311	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ataciceptu 150 mg w różnych schematach dawkowania vs ADA 40 mg co 2 tyg. vs PLC	Wrzesień 2007/ maj 2009

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
Adalimumab Administered in Korean Rheumatoid Arthritis Subjects Treated With Methotrexate (NCT00235859)	Zakończone	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym (populacja koreańska), przyjmujący wcześniej ≥ 1 DMARD poza MTX, u których niepowodzenie leczenie wystąpiło po ≤ 4 DMARD innych niż MTX	128	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności ADA vs PLC u pacjentów leczonych MTX	Lipiec 2003/ bd

Tabela 186.
Badania w toku dla zarejestrowanej dawki etanerceptu

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
Moderate Rheumatoid Arthritis (RA) With Enbrel (NCT01313208)	Rekrutacja pacjentów	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym pomimo leczenia DMARD, stopień zaawansowania: umiarkowany	200	Ocena skuteczności terapii łączonej ETA+DMARD vs PLC+DMARD	Rozpoczęcie: III 2011 Zakończenie zbierania danych: III 2013

Tabela 187.
Badania w toku dla zarejestrowanej dawki infliksimabu

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
Infliximab for the Treatment of Early Rheumatoid Arthritis (NCT00006292)	Zakończone	Aktywne RZS (≤ 2 lata) z początkiem w wieku dorosłym pomimo leczenia MTX	60	Ocena skuteczności terapii kombinowanej MTX i INF vs monoterapia MTX	wrzesień 2000 / bd
Infliximab Plus Methotrexate for the Treatment of Rheumatoid Arthritis (NCT00269867)	Zakończone	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym pomimo leczenia MTX	428	Ocena i skuteczności bezpieczeństwa INF vs PLC	bd

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
A Placebo-Controlled, Double-Blinded, Randomized Trial of Remicade in Korean Patients With Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate (Study P04280) (NCT00202852)	Zakończone	Aktywne RZS z początkiem w wieku dorosłym (populacja koreańska) pomimo leczenia MTX	143	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa INF + MTX vs PLC + MTX w redukcji symptomów RA po 30 tyg. leczenia	Czerwiec 2005 / marzec 2006

18.7. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 188.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego
	IB	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

18.8. Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych

Tabela 189.
Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Data/numer
Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
	Suma		

18.9. Formularze dla ekstrahowanych danych

Tabela 190.
Formularz ekstrakcji kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach RCT

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Tabela 191.
Formularz ekstrakcji charakterystyki populacji w badaniach RCT

Badanie	Podgrupa	Liczebność grupy	Wiek (lata)	Płeć (M/K)	Czas od rozpoznania RZS	RF (+)	DMARD	NSAID	Sterydy

Tabela 192.
Formularz ekstrakcji charakterystyki interwencji w badaniach RCT

Badanie	Interwencja	Okres interwencji	Okres obserwacji	Utrata pacjentów z badania	Kointerwencje	Uwagi

Tabela 193.
Formularz oceny wiarygodności badań RCT

Badanie	Miejsce badania	Typ i podtyp	Sponsor	Metoda randomizacji	Metoda podwójnego zaślepienia	Zaślepienie				Informacja o utracie z badania	Analiza wyników	AC	J
						pacjenci	badacze	ocena wyników	analiza wyników				

Tabela 194.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Kontrola		
			N	n	%	N	n	%

Tabela 195.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Kontrola		
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD

